

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Jiří Kříž

Hodnocení vývoje excitability mozkové kůry u pacientů po poranění míchy
pomocí transkraniální magnetické stimulace

Evaluation of development of cortical excitability in spinal cord injured patients
using transcranial magnetic stimulation

Disertační práce

Školitel: prof. PaedDr. Pavel Kolář, Ph.D.

Konzultant: prof. MUDr. Miloslav Kučera, DrSc.

Praha, 2012

PODĚKOVÁNÍ

Především musím poděkovat MUDr. Milanu Zedkovi, Ph.D. za to, že byl mojí pravou i levou rukou. Bez jeho pomoci by tato práce nikdy nemohla vzniknout. Mnohokrát děkuji prof. MUDr. Vladimíru Komárkovi, CSc., který umožnil, aby TMS studie na Spinální jednotce ve spolupráci s Klinikou dětské neurologie probíhala. Dále chci poděkovat Mgr. Marii Hladíkové za významnou pomoc při statistickém zpracování. Rovněž děkuji mému školiteli prof. PaedDr. Pavlu Kolářovi, Ph.D. za cenné připomínky a pravidelné dávky motivace a konzultantovi prof. MUDr. Miloslavu Kučerovi, DrSc. za milou podporu.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 20.7.2012

JIŘÍ KŘÍŽ

Podpis

Identifikační záznam:

KŘÍŽ, Jiří. *Hodnocení vývoje excitability mozkové kůry u pacientů po poranění míchy pomocí transkraniální magnetické stimulace. [Evaluation of development of cortical excitability in spinal cord injured patients using transcranial magnetic stimulation]*. Praha, 2012. 73 s., 2 příl. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Klinika RHB a TVL. Školitel Kolář, Pavel.

OBSAH

1	ÚVOD	7
2	TEORETICKÁ ČÁST.....	10
2.1	Spinální program v České republice	10
2.2	Poranění míchy.....	11
2.2.1	Etiologie	11
2.2.2	Klasifikace.....	11
2.2.3	Průběh.....	12
2.2.4	Prognóza.....	14
2.3	Plasticita CNS	15
2.4	Výzkum regenerace CNS po poškození míchy	16
2.4.1	Přístupy na bázi pohybové terapie	16
2.4.2	Farmakologické, genové a buněčné přístupy	17
2.5	Historie magnetické stimulace	19
2.6	Transkraniální magnetická stimulace.....	21
2.6.1	Princip	21
2.6.2	Vybavení	23
2.6.3	Hodnocené parametry	24
2.7	Párová transkraniální magnetická stimulace	25
2.8	Repetitivní transkraniální magnetická stimulace	26
2.9	Soudobé možnosti využití TMS.....	27
2.9.1	Parkinsonova choroba	27
2.9.2	Epilepsie	28
2.9.3	Psychické poruchy.....	28
2.9.4	Bolest.....	30
2.9.5	Spasticita	31
2.9.6	Poranění míchy.....	31
3	VÝZKUMNÁ ČÁST	33
3.1	Hypotézy a cíle práce	33
3.2	Soubor	34
3.3	Metodika.....	35
3.3.1	Experimentální model	35
3.3.2	Klinické vyšetření	36

3.3.3	EMG záznamy	37
3.3.4	Periferní nervová stimulace.....	38
3.3.5	Transkraniální magnetická stimulace.....	38
3.3.6	Vyšetření kortikospinální a kortikální excitability	39
3.3.7	Statistická analýza	40
3.4	Výsledky.....	41
3.4.1	Klinické vyšetření	41
3.4.2	Transkraniální magnetická stimulace.....	41
4	DISKUZE.....	52
4.1	Jednoduchá TMS.....	52
4.2	Párová TMS.....	53
5	ZÁVĚR.....	57
6	SOUHRN	59
7	SUMMARY	60
8	KLÍČOVÁ SLOVA.....	61
9	KEYWORDS	61
10	SEZNAM ZKRATEK.....	62
11	LITERATURA.....	64
12	PŘÍLOHY.....	76

1 ÚVOD

Poškození míchy je jedním z nejvíce devastujících zdravotních postižení. Jeho důsledky ovlivňují funkci prakticky všech tělních systémů. Poruchu motorických a senzitivních funkcí pod úrovní míšní léze doprovází porucha autonomního nervového systému – převážně neurogenní dysfunkce dolních cest močových a střeva a sexuální dysfunkce. Časté bývají i poruchy iontového a vodního hospodářství, poruchy termoregulace, respirační či kožní komplikace. Velmi obtížně řešitelná může být spasticita či neuropatické bolesti.

K poranění míchy dochází nejčastěji přímým mechanismem při zúžení páteřního kanálu kostním úlomkem či luxovaným obratlem. Ve většině případů nedojde k úplnému přerušení míchy, ale pouze k její kompresi, která nemusí nutně znamenat kompletní transverzální míšní lézi. Na toto primární poranění však navazuje tzv. poranění sekundární z rozvíjejícího se hematomu, cytotoxicity uvolněných neurotransmiterů a ischemie z vaskulární léze. Spolu s lokální zánětlivou reakcí a otokem jsou tyto mechanismy zodpovědné za následnou neuronální a gliovou degeneraci. V závislosti na rozsahu poranění některá buněčná těla neuronů a glie atrofují, jiné buňky mohou být ušetřeny nebo poškozeny reverzibilně a může dojít k jejich obnově axonální regenerací, pučením, nebo remyelinizací (Hagg, Oudega, 2006). Kromě reparativních procesů však hraje důležitou úlohu také funkční a morfologické přizpůsobení v intaktních spinálních okruzích (Edgerton et al., 2004).

Nedávné studie prokázaly, že plastická remodelace probíhá i ve vzdálených strukturách CNS včetně mozku (Green et al., 1999; Turner et al., 2003). Tento fakt je zajímavý z prognostického i terapeutického hlediska. Reorganizace mozku byla zkoumána zobrazovacími i elektrofyziologickými metodami a demonstrována s rozporuplnými výsledky co se týče charakteru i topografie změn (Kokotilo et al., 2009). Ze zobrazovacích metod byly k dokumentaci abnormálních aktivačních vzorců použity například PET (Bruehlmeier et al., 1998; Roelcke et al., 1997), SPECT (Cernik et al., 2006), nebo fMRI (Turner et al., 2003; Cramer et al., 2005). Změny se týkaly rozšíření, zmenšení nebo posunu v kortikálním zastoupení odpovídajících částí těla. Elektrofyziologické metody umožňují vyšetření funkce CNS měřením aktivity v excitačních a inhibičních okruzích a mohou tak prokázat změny v excitabilitě CNS po míšním poranění (Machida et al., 1991; Davey et al., 1999).

Vhodná metoda k vyšetření excitability centrálního nervového systému je transkraniální magnetická stimulace (TMS). Jedná se o stimulaci primárního motorického kortexu magnetickými pulzy, která způsobuje excitaci kortikospinálních neuronů přes lokální

interneurony (Amasson, Cracco, 1987). Sestupná elektrická aktivita je zachycena elektromyograficky jako motorické evokované potenciály (MEP) v kosterních svalech. Bylo prokázáno, že oslabení volní svalové kontrakce po míšním poranění koreluje s prodlouženou nebo chybějící odpovědí na TMS. Motorické evokované potenciály z paretických svalů mají vyšší práh a delší latenci než MEP ze svalů zdravých subjektů. Zvýšený práh je pravděpodobně odrazem sníženého počtu funkčních kortikospinálních axonů, zatímco prodloužená latence je přisuzována zpomalení rychlosti vedení poškozenými axony. Kromě sníženého počtu kortikospinálních axonů a jejich zpomaleného vedení může snížený motorický výstup vycházet také ze změněné excitability centrálních synapsí. Excitabilita kortikospinálního systému může být vyšetřena měřením amplitudy MEP vyvolaných pomocí TMS. Měřením amplitudy v závislosti na síle stimulu a úrovni volní kontrakce lze obdržet tzv. náborovou křivku, charakterizující vztah mezi vstupem (síla stimulu nebo úroveň volní kontrakce) a výstupem (amplituda MEP). S použitím této metody Davey a spol. (1998) prokázali menší nárůst amplitudy MEP se zvyšováním intenzity TMS u chronických pacientů po inkompletním poranění míchy ve srovnání se zdravými subjekty. Pacienti rovněž vykazovali menší strmost náborové křivky při facilitaci volní kontrakcí. Pacienti po míšní lézi tedy mají změněný kortikospinální nábor a facilitaci spinálních motoneuronů.

Pozorované změny v kortikospinální excitabilitě mohou vycházet z míšní úrovně, nebo mohou odrážet změněnou mozkovou aktivitu. Myšlenka, že motorická funkce může být po poranění míchy ovlivněna sníženým kortikálním výstupem, je slučitelná s objevy týkajícími se schopnosti mozkové kůry měnit aktivitu jako odpověď na vzdálené léze. Somatotopická plasticita senzomotorického kortexu následující po přerušení spojů s nižšími centry byla prokázána u zvířat (Calford, Tweedale, 1988; Byrne, Calford, 1991; Pons et al., 1991; Florence et al., 1996) i lidí (Flor et al., 1995; Cohen et al., 1991; Kew et al., 1994; Mano et al., 1995; Brasil-Neto et al., 1992; Levy et al., 1990; Topka et al., 1991; Streletz et al., 1995). TMS odhalila kortikální reorganizaci u amputovaných, během blokády periferního nervu, po avulzi nervových kořenů s plegií horní končetiny, i po spinálním poranění.

Fakt, že spinální pacienti vykazují klinické zlepšení hlavně v průběhu několika prvních měsíců po zranění (Curt et al., 2008), svědčí o tom, že intenzivní remodelace CNS probíhá v akutním a postakutním stádiu. Proto jsme se v naší studii zaměřili na zdokumentování změn v excitabilitě primárního motorického kortexu u pacientů v prvních týdnech po zranění míchy. U některých pacientů jsme byli schopni opakovat měření o 2-3 roky později. Zkoumali jsme kortikální oblast reprezentující postižené svaly, ale i svaly s neporušenou inervací ze segmentů nad míšní lézí. Protože jsou odpovědi na jednopulzovou

TMS formované na kortikální i spinální úrovni (Kobayashi, Pascal-Leone, 2003), preferovali jsme jako hlavní vyšetřovací techniku metodu TMS párovými pulzy (p-TMS) popsanou Kujirai a spol. (1993), která hodnotí excitabilitu pouze v motorickém kortexu. Párová TMS se skládá z kombinace podprahového pulzu (podmíňovací stimulus, CS) následovaného v daném intervalu nadprahovým pulzem (testovací stimulus, TS). Sleduje se vliv prvního stimulu na motorickou odpověď zaznamenanou po druhém stimulu. Efekt párových pulzů na amplitudu MEP závisí na délce interstimulačního intervalu (ISI) a intenzitě každého stimulu (Ilic et al., 2002). Podle délky ISI můžeme sledovat aktivitu v inhibičních nebo excitačních kortikokortikálních okruzích.

Metodou p-TMS bychom chtěli zhodnotit, v jakém směru se změny v excitabilitě primárního motorického kortexu odvíjejí, jaký je jejich časový průběh a korespondují-li s klinickým obrazem. Pokud by byl nalezen konzistentní vzor vývoje excitability korelující s klinickým obrazem, mohla by být cíleně aplikována specifická léčba, která by v odpovídajícím časovém období podpořila správný směr v aktivitě CNS vedoucí ke zmírnění neurologického deficitu spinálních pacientů.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Spinální program v České republice

Spinální program v České republice má poměrně krátkou historii. V 50-60 letech minulého století se prof. Beneš pokoušel prosadit vznik tzv. spinálních center. Vzorem mu byl sir Ludwig Guttmann (1899-1980), německý neurolog, který před druhou světovou válkou emigroval do Velké Británie a v poválečných letech založil ve Stoke Mandeville první spinální centrum. Úsilí prof. Beneše ztroskotalo na neochotě tehdejších ministerských úředníků. Až v roce 1992 vznikla v Úrazové nemocnici v Brně první spinální jednotka pod vedením prof. Wendscheho. Pro účinnou realizaci spinálního programu v ČR mělo zásadní význam založení České spondylochiurgické společnosti v roce 1999. Její výbor zahájil složitá a dlouhodobá jednání se státními orgány s cílem zásadně rozšířit péči o pacienty s poškozením míchy v postakutní fázi, tedy navýšit počet spinálních jednotek. Toto úsilí vedlo v roce 2002 k vydání Metodického opatření MZD, které stanovilo síť pracovišť zajišťujících péči o spinální pacienty v různých časových obdobích po míšním poranění. Na základě tohoto Metodického opatření vznikly v letech 2003-2004 další spinální jednotky, a to postupně v Ostravě, Liberci a v Praze-Motole. V roce 2004 založila skupina odborníků se vztahem k léčbě a rehabilitaci pacientů po poškození míchy Paraplegiologické fórum s cílem pravidelných setkání, předávání poznatků, vydávání doporučených postupů apod. V roce 2007 se Paraplegiologické fórum transformovalo do České společnosti pro míšní léze ČLS JEP.

V současné době je zajištěna kontinuita péče o spinálního pacienta od spondylochirurgických pracovišť v akutním IA. stádiu (přibližně 1.–2. týden od úrazu) přes spinální jednotky v postakutním IB. stádiu (přibližně 2.–12. týden po úraze) až po spinální rehabilitační jednotky v rehabilitačních ústavech (Kladruby, Hrabyně, Luže-Košumberk) pro pacienty v chronickém (adaptačním) II. stádiu (přibližně 12.–36. týden). Po propuštění z rehabilitačního ústavu do domácího prostředí je jedinec s míšní lézí v trvalé péči praktického lékaře event. ambulantních specialistů a je nadále dispenzarizován v ambulancích spinálních jednotek.

2.2 Poranění míchy

2.2.1 Etiologie

V České republice každým rokem přibývá kolem 300 nových případů poškození míchy. V převážné většině se jedná o míšní léze způsobené úrazem. Na prvním místě jsou autonehody a nehody na motocyklech. U této skupiny se často vyskytují sdružená poranění, například poranění hrudníku, hlavy, či dolních končetin. Další skupina úrazů jsou pády z výšky. Často k nim dochází při pracovních úrazech nebo sebevražedných pokusech. Poslední skupinu tvoří skoky do vody a jiné sportovní úrazy, např. při lyžování, cyklistice, či paraglidingu. V téměř polovině všech případů se jedná o poranění v oblasti krční páteře, tedy s následným poškozením hybnosti dolních i horních končetin. Druhou polovinu tvoří jak poranění hrudní, tak bederní páteře.

Některé typy úrazů způsobují poranění páteře v určitých charakteristických etážích. Např. při skoku do vody dochází nejčastěji k poranění krční páteře v úrovni pátého a šestého krčního obratle, při paraglidingu se většinou poraní obratel Th12 nebo L1. Pacienti s úrazovou míšní lézí jsou častěji mladého věku mezi 20-40 lety.

Druhá skupina míšních lézí je způsobena neúrazovým mechanismem. Nejčastěji se jedná o cévní ischémie či hemoragie, dále záněty a tumory páteře a míchy. Tato skupina pacientů je starší, průměrně kolem 70 let věku.

Pokud bychom se zaměřili na členění míšních lézí podle rozsahu poškození, dostaneme dvě zhruba stejně velké skupiny případů, kdy v polovině se jedná o kompletní míšní lézi (AIS A podle ASIA klasifikace) a v polovině o nekompletní míšní lézi (AIS B-D).

2.2.2 Klasifikace

Podle výšky léze používáme základní rozdělení na tetraplegii a paraplegii. Tetraplegie (dříve kvadraplegie) je termín charakterizující poranění v krčních míšních segmentech. Projevuje se různě závažnou poruchou hybnosti na horních končetinách a úplnou ztrátou hybnosti na trupu a dolních končetinách. Paraplegie nastane při poranění míchy v hrudních, bederních či křížových segmentech. Při paraplegii je zachována funkce horních končetin, ale v závislosti na neurologické úrovni míšní léze je porucha hybnosti na trupu a dolních končetinách. Někdy používáme termín pentaplegie pro poranění nad segmentem C4 s poruchou inervace bránice a následnou potřebou ventilační podpory. Syndrom míšního konu se může projevit při lézi v úrovni jedenáctého a dvanáctého hrudního obratle. Je

charakterizován poruchou citlivosti perianogenitálně zasahující na vnitřní strany stehen, sfinkterovými obtížemi, poruchou erekce a absencí bulbokavernózního a análního reflexu. Nemusí však být přítomna porucha motoriky. Pokud je doprovázen bolestí, je nevýrazná. Syndrom kaudy vzniká při poranění pod prvním až druhým bederním obratlem. Léze je typicky asymetrická, jsou přítomny chabé parézy dolních končetin dle postižení jednotlivých kořenů. Dále se objevuje porucha citlivosti perianogenitálně a v dermatomech odpovídajících postiženým nervovým kořenům. Mohou být přítomny sfinkterové a sexuální poruchy jako u syndromu míšního konu. Charakteristické jsou hlavně palčivé končetinové kořenové bolesti.

Pokud se jedná o nekompletní míšní lézi, může se projevovat různými syndromy podle toho, která část míchy byla postižena. U syndromu zadních míšních provazců je přítomna disociovaná porucha cití – porucha propiocepce a vibrace při neporušeném povrchovém cití, spinální ataxie a může být snížený svalový tonus. Brownův-Sequardův syndrom (syndrom míšní hemisekce) je charakterizován anestézií ve výšce léze, kaudálně ipsilaterálně je porucha propiocepce a vibrace a centrální paréza, kontralaterálně je porucha algického a termického cití. Mohou se vyskytovat kořenové bolesti. Syndrom centrální míšní šedi se projeví periferní motorickou poruchou v úrovni léze a pod úrovní léze se nachází spastická paréza. U postižení krční míchy je často motorické postižení horních končetin větší než dolních končetin. Dále je přítomna porucha algického a termického cití. Ještě je třeba zmínit syndrom a. spinalis anterior projevující se lézí přední ½ míchy s následnou plegií podle neurologické úrovně postižení a poruchou algického a termického cití při zachované propiocepti. Rovněž jsou přítomné sfinkterové poruchy (Ambler et al., 2011).

2.2.3 Průběh

Při úraze páteře s poškozením míchy je indikován urgentní překlad na spádové spondylochirurgické pracoviště, kde je po stabilizaci stavu a základní diagnostice bezodkladně proveden operační zákrok. Ten je zaměřen v první řadě na dekompresi míšní, tedy obnovení průběhu páteřního kanálu repozicí luxovaných obratlů, event. odstraněním kostních úlomků. Dále je provedena stabilizace páteře. Ta má význam především pro včasnou zátěž poraněných segmentů. Pacientovi je rovněž nasazena specifická medikace – antiulcerózní, antidepressivní, analgetická, antitrombotická. Již na spondylochirurgickém pracovišti, případně na ARO, je zahájena intenzivní rehabilitace.

Pokud je pacient kardiopulmonálně kompenzován, je přeložen na spinální jednotku, kde nastupuje komplexní ošetřovatelská, lékařská, rehabilitační a psychologická péče.

Ošetrovatelská péče zajišťuje saturaci základních životních potřeb pacienta, tedy vyprazdňování, močení, osobní hygienu, příjem potravy, spánek. Důležitou součástí je prevence vzniku dekubitů a také prevence šíření nozokomiálních nákaz. Lékařská péče je zaměřená na nastavení vhodné medikace, prevenci a léčbu časných komplikací a nastavení správných alternativních režimů močení, vyprazdňování a podobně. Cílem léčebné rehabilitace je snaha o maximální obnovu postižených funkcí, co nejlepší využití zbylého svalového potenciálu, vytvoření náhradních mechanismů k dosažení co nejvyšší úrovně soběstačnosti a kvality života. Fyzioterapie se zaměřuje hlavně na podporu dechových funkcí a minimalizaci bolestivých pooperačních stavů. Dále je prováděn nácvik mobility na lůžku, posilování svalových skupin důležitých pro opěrnou funkci končetin. Při aktivním individuálním cvičení jsou používány různé metody a techniky založené na neurofyziologickém podkladě, především Vojtova metoda, PNF (proprioceptivní neuromuskulární facilitace), Bobath koncept, S.E.T. (Sling Exercise Therapy) koncept. Při Vojtově reflexní terapii se stimulují tzv. spouštěvé zóny v určitých výchozích polohách s následnou reflexní aktivací globálních lokomočních vzorů. PNF je zaměřená na facilitaci pohybu vedeného v diagonálách. Dále jsou používány některé prvky z Bobath konceptu, což je komplexní přístup k neurologicky nemocným. S.E.T. koncept využívá závěsné zařízení s pevnými a pružnými tahy s možností cvičení v odlehčení či proti odporu. Důležitá je rovněž postupná vertikalizace dle schopností pacienta do sedu či stoje, případně zahájení chůze. K nácviku vertikalizace jsou vhodné různé vertikalizační stoly a stojany. Pro nácvik stereotypu chůze lze využít přístroj Lokomat. Jedná se o zařízení kombinující odlehčení těla v závěsném systému a vedení pohybu dolních končetin po pohyblivém chodníku pomocí počítačově řízených ortéz. V oblasti kyčelních a kolenních kloubů jsou přítomny senzory, které snímají případnou aktivní hybnost. Na monitoru může pacient míru aktivity sledovat a korigovat ji podle pokynů fyzioterapeuta. Ergoterapeut provádí s pacientem nácvik běžných denních aktivit a cílenou ergoterapii (funkční dovednosti horních končetin, sensorické stimulace, jemnou motoriku apod.). S paraplegiky nacvičuje ergoterapeut polohování na lůžku, přesuny na vozík, na sprchovou sedačku a WC, nácvik oblékání, nácvik jízdy na vozíku v interiéru i exteriéru a překonávání bariér. U tetraplegiků se zaměřuje především na nácvik ovládání signalizace a lůžka, nácvik jídla, péči o ústní dutinu, osobní hygienu a také na nácvik ovládání mobilního telefonu a PC. U tetraplegiků s úrovní míšní léze v segmentu C6 je důležitou součástí ergoterapie nácvik náhradního funkčního úchopu s využitím speciálních polohovacích rukavic, pomocí kterých je dosaženo zkrácení dlouhých flexorů prstů. Při extenzi zápěstí a kontrakci m. extensor carpi radialis pak dochází k flexi prstů ruky a addukci

palce. Důležitou součástí ergoterapie je nácvik autokatetrizace močového měchýře včetně výběru vhodných pomůcek a úpravy prostředí.

Po dvou až třech měsících je pacient překládán na spinální rehabilitační jednotku do rehabilitačního ústavu, kde pokračuje v intenzivní rehabilitaci po dobu 4-5 měsíců. Fyzioterapie navazuje na postupy prováděné na předchozím pracovišti se zvyšujícími se nároky na koordinaci, stabilitu, svalovou sílu a vytrvalost. Pacient pokračuje v nácviku denních činností, zapojuje se do různých pracovních a sportovních aktivit. Postupně je vybaven pomůckami podle rozsahu hybného deficitu. Ergoterapeut také pomáhá hledat řešení v oblasti bezbariérových úprav domácího či pracovního prostředí tak, aby byl pacient co nejméně limitován a závislý na pomoci okolí. Neměl by být omezen ani ve společenských a přiměřených sportovních aktivitách. Cílem je připravit pacienta na návrat do domácího prostředí a zajistit mu co nejvyšší kvalitu života s handicapem.

2.2.4 Prognóza

Pokud dojde během úrazu ke kompletnímu přerušení míchy, které je patrné na akutně provedené magnetické rezonanci nebo makroskopicky spondylochirurgem během výkonu, můžeme hovořit o kompletní transverzální míšní lézi a vyloučit jakékoliv zlepšení neurologického nálezu ve smyslu obnovení motorické či senzitivní funkce pod úrovní míšního poranění. Ve většině případů však dochází pouze ke kompresi míchy a není možné se prognosticky vyjádřit. Pro další vývoj je kromě primárního poranění míchy přímým úrazem stejně zásadní sekundární poranění následným hematodem, otokem a ischemií při redukci mikrocirkulace. Sekundární poranění se rozvíjí během prvních několika hodin po úraze. Pozitivní úloha metylprednisonu v léčbě akutního míšního poškození se nepotvrdila. Jediná možnost, jak zmírnit následky poranění, zatím zůstává v urgentním operačním zákroku. Bezprostředně po poranění míchy nastupuje fáze míšního šoku, která může trvat různě dlouhou dobu, nejčastěji kolem 4-8 týdnů. Toto období je charakterizováno vymizením reflexní aktivity, svalovou atonií, případně anestézií a klinický obraz se podobá kompletní míšní lézi. Po odeznění míšního šoku může dojít k nástupu nebo zlepšení hybnosti či citlivosti pod úrovní míšní léze. Obecně lze říci, že pokud se do 2-3 měsíců po úraze neobjeví nějaká aktivita pod úrovní míšní léze, lze považovat poškození míchy za kompletní. I u těchto pacientů však dochází v průběhu prvního roku po úraze k významnému funkčnímu zlepšení, i když neurologický nález zůstává nezměněn. U nekompletních míšních lézí může docházet

v průběhu rehabilitace k významným změnám v neurologickém obraze. Není výjimkou zlepšení stavu i několik let po zranění.

2.3 Plasticita CNS

Onemocnění centrálního nervového systému (CNS) často zanechává následky, které omezují další život pacienta. Při postižení motorických drah dochází k ochrnutí, jehož rozsah a doba trvání je ovlivněna mnoha faktory. Zatímco velikost počátečního deficitu závisí na etiologii, rozsahu a umístění léze, které jsou dané, další vývoj může mít různý průběh. Bylo zjištěno, že při parciální lézi určitého systému může dojít k obnovení funkce uvnitř tohoto systému za pomoci zachovalých okruhů. Při úplné destrukci systému mohou jeho funkci přebírat systémy funkčně příbuzné, někdy anatomicky značně vzdálené. Mnohé studie prokázaly aktivaci transkalózních a jiných kortiko-kortikálních spojů, které zprostředkují přestavbu oblastí v ipsilaterální hemisféře nebo dokonce oblastí v nepoškozené hemisféře kontralaterální. Ukazuje se, že tato schopnost funkčního přizpůsobení, neboli plasticita, není jen výsadou dětského věku, jak se dříve předpokládalo, ale hraje důležitou roli i v míře zotavení dospělých. Změny probíhají i po dobu několika měsíců od primární léze a klinicky je můžeme pozorovat jako zlepšení až navrácení ztracené funkce.

V případě poškození míchy mohou probíhat tyto procesy na všech úrovních centrálního nervového systému, tedy jak v kortikální a subkortikální oblasti, tak v míše samotné, a to nad i pod úrovní léze. Reparace nervové tkáně po traumatu může probíhat např. modifikací synaptických spojů v preexistujících spinálních okruzích. Jedná se o tzv. synaptickou či neurální plasticitu, která se rovněž vyskytuje během motorického učení. Při porušení nervových struktur však může docházet i k tvorbě nových spinálních okruhů remyelinizací a růstem nových nervových buněk (anatomická plasticita) (Curt et al., 2008).

Neurální plasticita tedy představuje reorganizaci preexistujících neuronálních okruhů, které jsou přítomny v míše. Tyto spinální okruhy jsou u nižších savců zodpovědné za lokomoci a mohou pracovat nezávisle na supraspinální aktivitě (Duysens, Crommert, 1998). Nazývají se generátory centrálního pohybového vzoru (Central Pattern Generators – CPG). Bylo zjištěno, že aktivitou podmíněná plasticita těchto neuronálních okruhů u zvířat mění senzitivně-motorické funkce lumbosakrální míchy. Trénink lokomoce na pohyblivém chodníku u koček po kompletním přetěti míchy významně zlepšil obnovu jejich chůzového

stereotypu. Stále však chybí jednoznačný důkaz o existenci CPG a hlavně jejich úloze v lokomoci u člověka (Dietz, 2009).

Remyelinizace a růst nových nervových buněk byly pozorovány převážně u lézí periferních nervů nebo u lézí v oblasti zadních kořenů míšních (Wilson, Kitchener, 1996). Ve studii autorů Thomase a Gorrasini (2005) však byla pomocí vyšetření TMS u pacientů s nekompletní míšní lézí potvrzena hypotéza, že intenzivním lokomočním tréninkem na pohyblivém chodníku může dojít ke zlepšení funkce postiženého kortikospinálního traktu, a to i v chronickém stádiu po míšním poranění. Růst nových nervových vláken jako reakce na poškození nervové tkáně však může mít i negativní důsledky, jako je zhoršení spasticity nebo rozvoj neuropatické bolesti (Woolf, Salter, 2000).

2.4 Výzkum regenerace CNS po poškození míchy

Z klinických a experimentálních zkušeností je zřejmé, že po poranění míchy probíhá rozsáhlá reorganizace v centrálním nervovém systému, která může vést ke zlepšení motorických i senzitivních funkcí. V posledních desetiletích se rozvíjejí různé přístupy, jak podpořit plasticitu mozku a tím ovlivnit míšní regeneraci, ale také jak usnadnit reparaci samotné poškozené míšní tkáně.

2.4.1 Přístupy na bázi pohybové terapie

V současné době zůstává rehabilitace vedle včasného operačního zákroku stále nejúspěšnější metodou v léčbě poranění míchy. Jak metody na neurofyziologickém podkladě, tak intenzivní pohybový trénink vedou ke zvýšení neuronální plasticity CNS. Přelomové byly studie věnované intenzivnímu lokomočnímu tréninku u spinalizovaných krys a koček, které prokázaly obnovení chůzového vzoru paralyzovaných končetin (Duysens, Crommert, 1998). To vedlo k vyvíjení stále sofistikovanějších přístrojů, které umožňují simulovat stereotyp chůze v různém stupni zátěže.

Nyní se používá několik základních přístupů v rehabilitaci chůze – trénink s odlehčením hmotnosti těla s manuální asistencí, trénink s odlehčením hmotnosti těla v kombinaci s funkční elektrickou stimulací, robotický trénink a trénink chůze v terénu. Trénink s odlehčením hmotnosti těla s použitím manuální asistence terapeuta umožňuje lépe dávkovat podporu podle aktuální potřeby pacienta. Je však obtížný pro fyzioterapeuty, dopomoc není konstantní a její míra a vývoj v čase se obtížně monitoruje. Trénink

s odlehčením hmotnosti těla v kombinaci s funkční elektrickou stimulací podporuje více spinální reflexní aktivitu. Na druhou stranu elektrický impulz může být vnímán u pacientů s inkompletní míšní lézí nepříjemně. Robotický trénink (počítačem řízené ortézy) umožňuje i velmi postiženým jedincům generovat téměř fyziologický chůzový vzor. Robotická chůze však neumožňuje rotační pohyb pánve a nedovoluje pohyb kloubů dolních končetin v jiné než v sagitální rovině. Chůze v terénu a v přirozeném prostředí má celkový facilitační efekt, ale je náročná na stabilitu a koordinaci.

I přes neustálé zdokonalování přístrojů pro nácvik lokomoce je však zřejmé, že obnovení či zlepšení schopnosti chůze zatím probíhá pouze u pacientů s motoricky nekompletní míšní lézí.

2.4.2 Farmakologické, genové a buněčné přístupy

Tyto přístupy se soustředí především na ovlivnění samotné míšní léze. Otázky, které je třeba vyřešit, se týkají zabránění buněčné smrti a tvorbě jizvy, potlačení inhibičních vlivů na regeneraci nervové tkáně, zajištění funkčního propojení rostoucích axonů a vytvoření optimálních podmínek pro přežívající tkáň.

Bylo hodnoceno množství farmakologických a jiných prostředků s cílem ovlivnit růst nervových buněk u dospělých jedinců. Některé z nich jsou zkoumány ve vztahu ke spinálním lézím (Onifer et al., 2011).

2.4.2.1 Chondroitináza ABC

Chondroitináza ABC je enzym produkováný bakterií *proteus vulgaris*. Tato látka dokáže zabránit vzniku jizevnaté extracelulární matrix obsahující proteoglykany chondroitinsulfátu, která se tvoří po poškození míchy a brání regeneraci neuronů. Bradbury a spol. (2002) aplikovali chondroitinázu C intratékálně do krční míchy spinalizovaných krys a pozorovali regeneraci axonů kortikospinálního traktu s obnovením nervového přenosu a zlepšením chůze. Tato a podobné práce ukazují, že axony kortikospinálního traktu v poraněné míše jsou po podání chondroitinázy C schopny růstu s následným zlepšením motoriky. Rovněž byl pozorován kolaterální růst axonů, které nebyly porušeny. Inhibice proteoglykanů chondroitinsulfátu pomocí chondroitinázy C má tedy zdá se u spinálních pacientů potenciál k podpoře růstu jak porušených, tak intaktních axonů, bez nežádoucích účinků a s následným zlepšením funkce postižených oblastí. Před klinickým využitím je však

třeba ještě vyřešit otázky týkající se přesného mechanismu účinku, termolability, cesty podání, apod.

2.4.2.2 Nogo-A

Protein Nogo rovněž blokuje růst axonů nervových buněk. Byly provedeny opakované pokusy u spinalizovaných krys, u kterých neutralizace proteinu Nogo pomocí anti Nogo-A protilátky zvýšila regeneraci axonů kortikospinálního traktu a zlepšila lokomoci (Zorner, Schwab, 2010). Kromě obnovení růstu postižených axonů byl rovněž pozorován i růst kolaterál. Obojí efekt by zaznamenán i při pokusech na primátech s lézí jak v oblasti krční, tak hrudní míchy (Freund et al., 2006). Důležité je, že v těchto experimentech nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky. To vedlo k zahájení fáze 1 multicentrické studie použití lidské protilátky anti Nogo-A k léčbě pacientů s kompletním a inkompletním poranění míchy (Zorner, Schwab, 2010).

2.4.2.3 Neutrofiny

Neutrofiny jsou faktory, které regulují proliferaci, diferenciaci a smrt nervových buněk. Byla zjištěna jejich zvýšená koncentrace jako důsledek rehabilitačního tréninku po míšním poranění. Neutrofiny byly rovněž opakovaně použity k indukci plasticity poraněných i zdravých axonů. Genová terapie nepodporuje jen dlouhodobou expresi neutrofinů, ale rovněž tuto expresi směřuje do specifických buněk nebo oblastí (Curinga, Smith, 2008). Expresi neutrofinů mohou indukovat některé viry, např. adenovirus.

BNDF (brain derived neurotrophic factor) jako jeden z neutrofinů rovněž zajišťuje růst neuronů, diferenciaci, ev. jejich hojení. Při aplikaci BNDF do motorického kortexu krys bylo patrné zlepšení pučení axonů kortikospinálního traktu u poraněné hrudní míchy (Hiebert et al., 2002).

Plasticita indukovaná neutrofiny nevede vždy jen k pozitivním účinkům, protože neutrofiny mohou podpořit i růst axonů v nepostižených drahách. Například exprese NGF (nerve growth factor) v míše indukovala masivní růst axonů endogenních nociceptivních drah vedoucí k rozvoji přetrvávající těžké bolesti (Romero et al., 2000). Když byla exprese NGF v lumbální míše spojena s kompletním přetětí ve střední hrudní oblasti, rozvinula se u zvířat těžká autonomní dysreflexie (Cameron et al., 2006).

2.4.2.4 Kmenové buňky

Snahy o nalezení způsobu regenerace poranění mozku a míchy jsou zejména v posledním desetiletí spojeny s výzkumem kmenových buněk, které jsou jednak schopny diferenciací do dalších typů buněk, včetně nervových (Chopp, Li, 2002; Krause, 2002), a navíc produkují řadu růstových faktorů, interleukinů a chemokinů. Právě schopnost produkovat některé cytokiny, které mohou inhibovat apoptózu, zlepšovat trofiku tkáně v místě poranění a ovlivňovat průběh zánětlivé reakce, se zdá být důležitým faktorem pro redukci sekundárního poškození míšní tkáně a akcentaci spontánně probíhající regenerace. Z etického i technického hlediska je pro vznikající klinické studie nejpřijatelnější použití autologních kmenových buněk kostní dřeně, ve které jsou kromě kmenových buněk hematopoetických přítomny i buňky nehematopoetické. Nejpočetnější skupinu z nich představují mesenchymální kmenové buňky. Preklinické studie ukázaly, že intravenózně nebo intratekálně implantované mesenchymální kmenové buňky kostní dřeně mohou migrovat do postižené tkáně, diferencovat se v neurony nebo astrocyty, indukovat remyelinizaci axonů či redukci velikosti kavit v místě léze a podporovat funkční zotavení (Akiyama et al., 2002; Jendelová et al., 2004; Zurita et al., 2004, 2008).

Podobná studie probíhala v nedávné době i v naší republice na pacientech v subakutním a chronickém stádiu po míšním poranění (Sykova et al., 2006). Dvaceti pacientům byly aplikovány autologní buňky kostní dřeně cestou intraarteriální, resp. intravenózní. Byla sledována bezpečnost a účinnost terapie. Ve studii nebyly zaznamenány negativní účinky, vývoj neurologického deficitu byl sledován a hodnocen pomocí ASIA klasifikace a neurofyzilogicky. Přes jisté zlepšení u některých pacientů je zřejmé, že byl zachycen standardní poúrazový vývoj, tak jak jej pozorujeme u většiny pacientů po míšním poranění. Na rozdíl od pokusů na zvířatech je tato terapie u lidí zatím stále neúčinná.

2.5 Historie magnetické stimulace

Koncem 18. století Luigi Galvani položil základ moderní elektrofyziologii, když jako první prokázal působení elektrického proudu na svaly a nervy mrtvých živočichů. V roce 1771 objevil, že se svaly mrtvých žab stahují působením statické elektřiny. I když mnoho lidí nazývá Galvaniho otcem moderní elektrofyziologie, francouzský lékař Charles Le Roy začal experimentovat s použitím elektrické energie k ovlivnění fyziologických funkcí již v roce 1755 (Pascual-Leone, Wagner, 2007). V jednom pokusu Le Roy vinul vodící dráty kolem

hlavy slepého muže a jeden drát vedl k jeho dolní končetině. Dráty byly spojeny se sadou Leydenových láhví (zařízení umožňující akumulovat statickou elektřinu) a bylo aplikováno 12 šoků ve snaze obnovit u pacienta schopnost vidět. V průběhu bolestivé stimulace pacient vnímal ostré světelné záblesky. Léčbě se podrobil sedm následujících dní, nicméně zůstal slepý.

Duchenne de Boulogne (1806-0875) přišel jako první se systematickým využitím elektrické energie při studiu nemoci s diagnostickým, ale i terapeutickým cílem (faradizace). V „L'Electrisation Localisée“ (1855) popsal metodu založenou na pozorování, že proud ze dvou elektrod aplikovaný na vlhkou kůži může stimulovat svaly, aniž by poškodil kůži (Duchenne, 1855). V jednom případě aplikace faradizačního proudu popsal případ ženy přijaté v noci do nemocnice po otravě oxidem uhličitým. Duchenne u ní velmi brzy obnovil srdeční činnost a dýchání aplikací faradizačního proudu na kůži v prekordiu a tím vlastně položil základ kardioverzi.

Galvaniho synovec Giovanni Aldini (1762-1834) publikoval esej referující o experimentech s elektrickou „terapií“ v léčení psychózy a melancholie (Aldini, 1804). Jednalo se o klasické elektrošoky. Nicméně Aldini patřil do skupiny vědeckých popularizátorů, kteří demonstrovali efekt aplikace proudu na mrtvolách. Tato popularizace podobná cirkusovým představením měla patrně za následek, že ve vědeckých kruzích byla neinvazivní stimulace mozku po více než 100 let ignorována.

V 60. letech minulého století začali vědci experimentovat s použitím slabých stejnosměrných proudů aplikovaných přímo na odkrytý kortex zvířat. Například Bindman a spol. (1964) pomocí proudů nižšího než $0,25 \mu\text{A}/\text{mm}^2$ aplikovaného na odkrytou mozkovou plenu přes povrchové elektrody ovlivnil spontánní aktivitu a vyvolal neuronální odpověď u krys. Ve stejném roce sledovali Purpura a McMurtry (1964) podobné efekty u koček při aplikaci proudu pod $20 \mu\text{A}/\text{mm}^2$. Tito vědci prokázali, že proudy s mnohem nižší amplitudou, než je třeba k iniciaci akčního potenciálu, mohou stále vést ke změně neuronální aktivity. Tyto studie vedly vědce k dalšímu zkoumání účinnosti slabých stejnosměrných proudů a potvrdily teorii, že transkraniální stejnosměrné proudy mohou ovlivnit kortikální aktivitu u lidí (Wagner et al., 2007).

Magnetická stimulace byla poprvé použita na konci 19. století fyziky studujícími základní aspekty elektromagnetismu. V roce 1896 lékař a fyzik Jaques-Arsène d'Arsonval (1851-1940) poprvé stimuloval pomocí magnetické stimulace nervovou tkáň a uvedl, že intenzita 110 voltů, 30 ampér s frekvencí 42 cyklů za sekundu v cívce nad hlavou indukovala fosfény, vertigo a u několika subjektů synkopu (d'Arsonval, 1896). Nezávisle na

tomto objevu v roce 1910 Sylvanus P. Thompson uvedl podobné nálezy přetrvávajících zrakových vjemů při vizuálních podrážděních sítnice indukovaných v čase se měnícím magnetickým polem (Thompson, 1910). Nyní je známo, že zrakové vjemy mohou být vyvolány stimulací sítnice nebo okcipitálního kortexu.

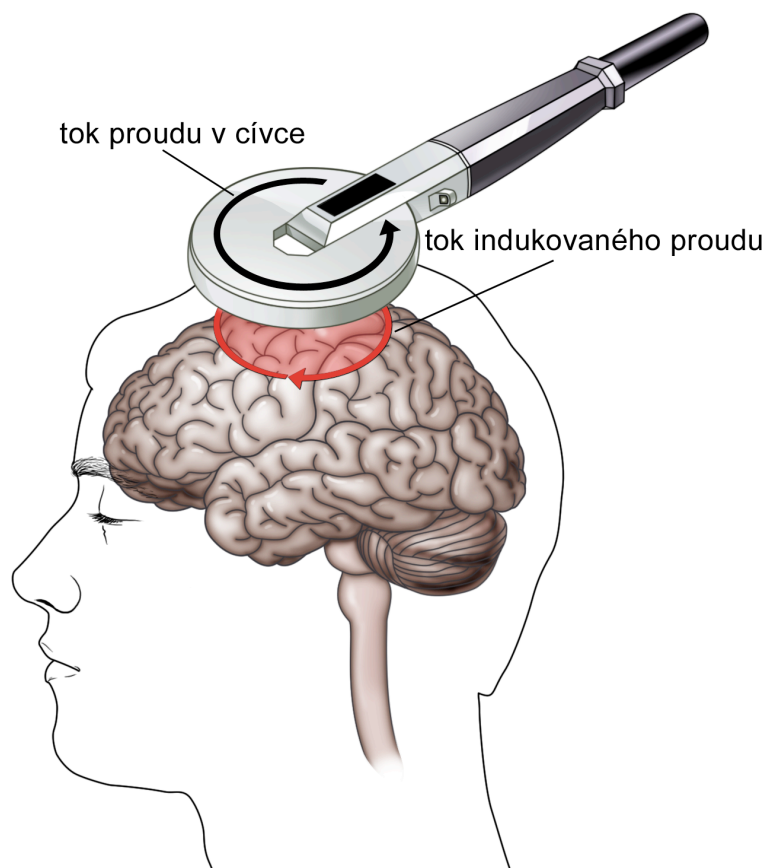
V roce 1965 Bickford a Fremming vyvinuli stimulátor schopný produkovat silné magnetické pulzy a demonstrovali neinvazivní stimulaci periferních nervů u žab, králíků a lidí pomocí pulzního magnetického pole (pulzy 2-3 Tesla nad 300 μ s). Popsali, že „stimulace vycházela z krouživých proudů indukovaných v okolí motorických nervů“, ale nebyli schopni zaznamenat nervové nebo svalové akční potenciály pro neschopnost odstranit ruch způsobený stimulujícím zařízením (Bickford, Fremming, 1965).

Zásadní přelom znamenal rok 1976, kdy Antony Barker se svými spolupracovníky na Universitě v Sheffieldu vyvinul zařízení schopné generovat magnetické pole 2 Tesla s délkou 100 μ s pro studium stimulace periferních nervů. Tato práce sloužila jako předchůdce vývoje stabilního a spolehlivého magnetického stimulátoru. V roce 1982 Polson, Barker a Freeston představili přístroj schopný efektivní stimulace periferního nervu (Polson et al., 1982). Následně v roce 1985 Barker a kolegové představili transkraniální magnetickou stimulaci, neinvazivní techniku využívající principů elektromagnetické indukce, která koncentruje proud v mozku a moduluje funkci mozkové kůry (Barker et al., 1985). Se stimulační cívkou o průměru 100 mm přiloženou na vertex byly schopni vyvolat stah svalů ruky se záznamem MEP z m. abduktor digiti minimi povrchovými elektrodami, přičemž pacienti nepocítovali žádnou bolest. Práce vyvolala značný ohlas a postupně došlo k vývoji dalších komerčních stimulátorů. V současné době je již na trhu několik TMS zařízení od firem Cadwell Laboratories, Inc. (Kennewick, USA), Magstim Company, Ltd. (Whitland, UK) a Medtronic Dantec NeuroMuscular (Skovlunde, Denmark).

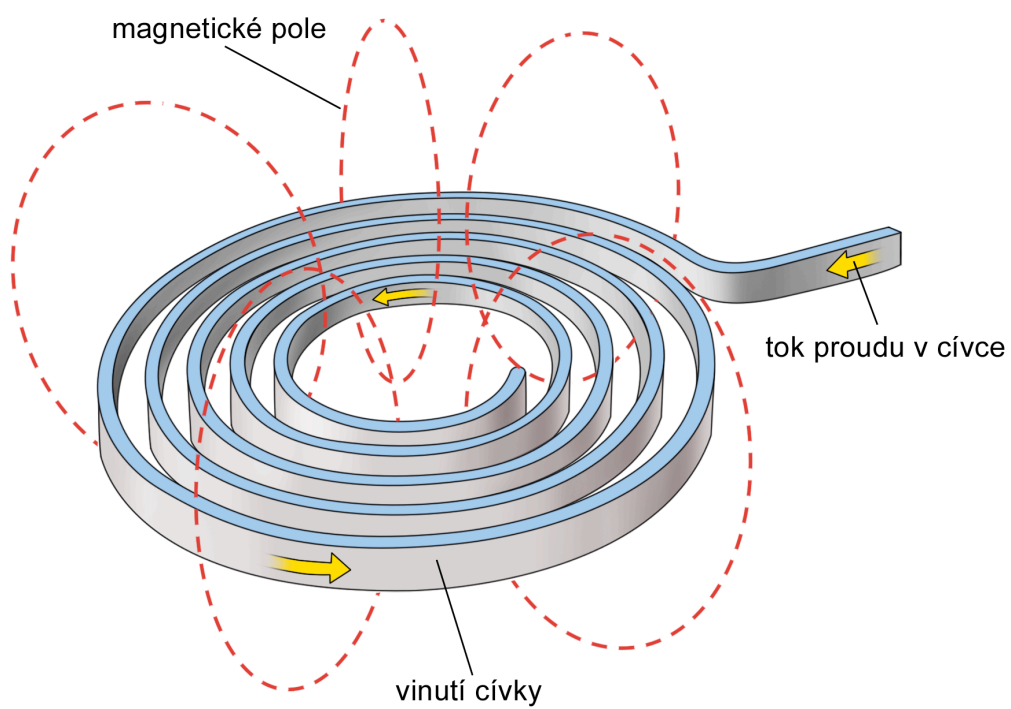
2.6 Transkraniální magnetická stimulace

2.6.1 Princip

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neinvazivní elektrofyzilogická metoda, kterou je možno indukovat elektrické změny v relativně malé oblasti mozkové kůry. Obecně princip transkraniální magnetické stimulace vychází z Faradayova indukčního zákona, kdy pulzní magnetické pole generované stimulační cívkou indukuje pole elektrické.



Obr. 1. Obrácený směr toku indukovaného proudu v mozkové tkáni proti toku proudu ve stimulační cívce



Obr. 2. Indukce magnetického pole v cívce

Elektrický náboj uvolněný z kondenzátoru způsobí změnu elektrického proudu protékajícího cívkou a vyvolá krátký pulz silného magnetického pole, které proniká měkkými tkáněmi a lebkou a indukuje v mozkové tkáni elektrický proud. Ten aktivuje povrchově uložené neurony, jejichž prostřednictvím může vyvolat excitační nebo inhibiční účinky v různých oblastech CNS a ozřejmit tak funkční spoje mezi jednotlivými korovými centry či mezi kůrou a nižšími etážemi CNS. Technika jednotlivých pulzů se dlouhodobě používá v elektrofyziologii k vyvolání motorických potenciálů (MEP) měřitelných elektromyograficky (EMG) v kosterních svalech.



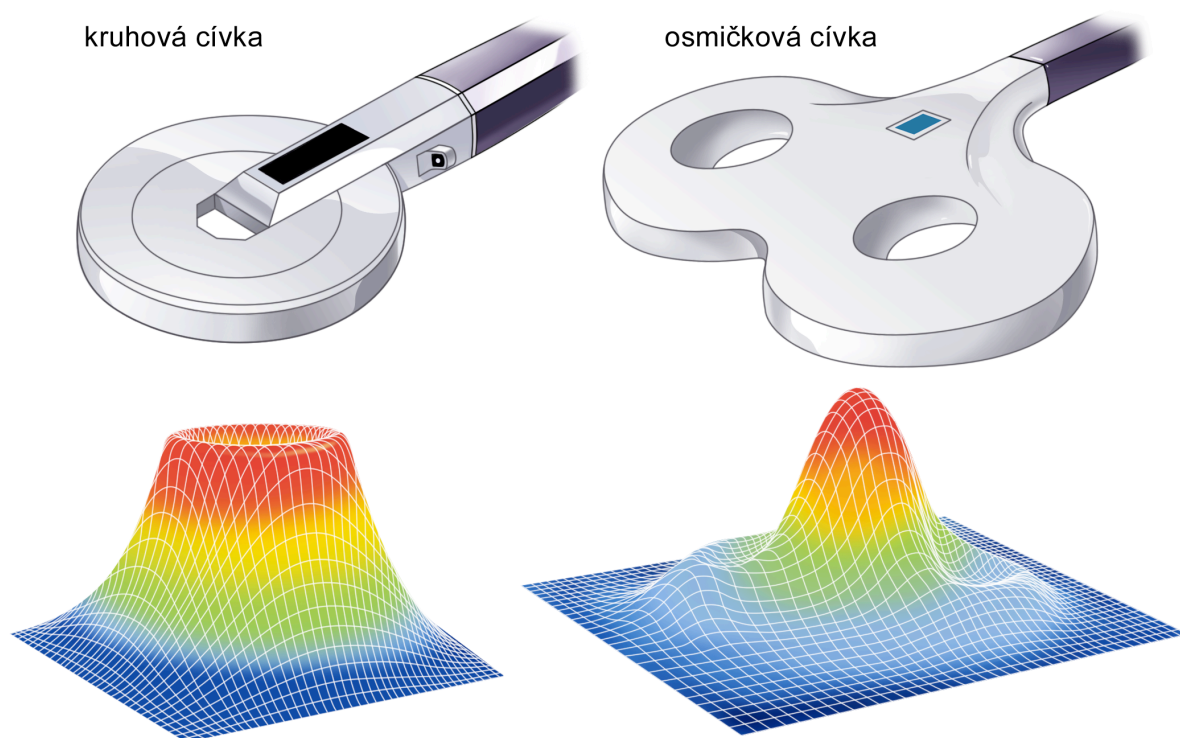
Obr. 3. Vyšetření pacienta pomocí transkraniální magnetické stimulace

2.6.2 Vybavení

K provádění transkraniální magnetické stimulace je třeba magnetický stimulátor a stimulační cívka. Magnetické stimulátory obsahují velkokapacitní kondenzátor, který je schopný se nabít až na 4000 V. Při vybití kondenzátoru dosáhne proud intenzity až 5000 A a ve stimulační cívkě indukuje magnetické pole o síle 1-4 T. Magnetické stimulátory mohou

produkovat bifázický stimulus (firma Cadwell), nebo monofázický stimulus (firmy Magstim, Medtronic). Rozdíl je ve směru toku proudu a ve stimulaci jiných neuronálních populací (Jech R., 2003).

Stimulační cívky se používají buď kruhové, které indukují proud s maximem pod probíhající cívkou a stimulují tedy poměrně velkou oblast motorické kůry. Narozdíl od nich osmičkové cívky, u kterých je v překřížené části dvojnásobná intenzita stimulačního proudu, mohou stimulovat výrazně menší část kortexu.



Obr. 4. Rozdíl v intenzitě elektrického pole indukovaného kruhovou a osmičkovou cívkou

Takovou stimulaci může zajistit rovněž cívka kónického tvaru, která je však schopná dosáhnout na hlubší struktury, takže ji můžeme použít například pro stimulaci kůry na vnitřní ploše hemisfér.

2.6.3 Hodnocené parametry

Motorické evokované potenciály mohou být zaznamenány z různých svalů končetin, trupu, ale i bránice nebo sfinkterů. Jejich parametry se mohou lišit v závislosti na pozici cívky, ale např. i podle kontrakce cílového svalu, která facilituje odpověď skrze zvýšenou

kortikospinální excitabilitu. Při transkraniální magnetické stimulaci se hodnotí především kortikální práh, latence a amplituda MEP.

Jako kortikální (motorický) práh označujeme nejnižší intenzitu TMS, která je schopná vyvolat MEP v cílovém svalu. Kortikální práh se určuje postupným navyšováním intenzity stimulace, dokud není zachycena odpověď. Při prekontrakci se kortikální práh snižuje. Ve studii jsme pracovali s pojmy klidový motorický práh (RMT) a aktivní motorický práh (AMT), který byl stanoven při prekontrakci svalu 20 % maximální volní kontrakce (MVC).

Latence je doba, která uplyne od stimulu k počátku snímané odpovědi. Při prekontrakci se latence snižuje.

Amplituda je výška MEP, měřená nejčastěji mezi pozitivním a negativním vrcholem (peak to peak). Její velikost závisí na poloze cívky a rovněž na prekontrakci cílového svalu. Amplituda narůstá při zvyšování intenzity stimulace.

Kortikální perioda útlumu (SP) je patrná jako úsek vymizení EMG aktivity po stimulu k trvale volně kontrahovanému svalu. Jsou za ní zodpovědné descendenní inhibiční dráhy a inhibiční interneurony.

Náborová křivka vyjadřuje vztah mezi narůstající intenzitou stimulace a narůstající amplitudou MEP. Strmost křivky odráží excitabilitu kortikospinálního traktu.

2.7 Párová transkraniální magnetická stimulace

Princip párové transkraniální magnetické stimulace (p-TMS) spočívá v aplikaci dvou za sebou jdoucích stimulačních pulzů ze dvou magnetických stimulátorů ve velmi krátkém časovém intervalu. Sleduje se vliv prvního přípravného podnětu (tzv. conditioning stimulus, podmiňovací stimulus) na motorickou odpověď, která následuje po druhém podnětu (testing stimulus, testovací stimulus). Získané výsledky se liší podle intenzity prvního stimulu, intervalu mezi stimuly (tzv. interstimulační interval – ISI), intenzity druhého stimulu a konečně podle stavu snímaného svalu (klidový nebo kontrahovaný).

Nejčastěji se používá první podnět nižší, podprahové intenzity a druhý vyšší, nadprahové intenzity. Ke kvantifikaci účinku přípravného stimulu je amplituda MEP vyvolaného dvojpulzem vyjádřena jako procentuální podíl amplitudy vyvolané samotným testovacím pulzem. Maximum inhibice je při interstimulačním intervalu 1–3 ms, kdy se pohybuje kolem 10–30 % původní amplitudy testovacího podnětu. Kujirai a spol. (1993) prokázali, že inhibice motorické odpovědi je výsledkem aktivity v intrakortikálních

inhibičních okruzích, pravděpodobně motorického kortexu. Proto se hovoří o tzv. kortikální, někdy intrakortikální inhibici (short intracortical inhibition – SICI). Při interstimulačním intervalu kolem 5 ms se inhibice mění na facilitaci. V případě použití interstimulačního intervalu 10–15 ms lze již při odpovědi pozorovat jednoznačnou facilitaci (intracortical facilitation – ICF). Maximum intrakortikální facilitace je variabilní mezi vyšetřovanými subjekty, většinou se však pohybuje mezi 120–200 % amplitudy testovacího MEP. Významnou úlohu však hraje rovněž stav, ve kterém se sval testované oblasti nachází.

Je prokázáno, že inhibice a facilitace motorického kortexu jsou způsobeny odlišnými mechanismy, resp. že za tyto dva procesy jsou zodpovědné jiné neuronální populace (Ziemann et al., 1996). Jak úroveň inhibice, tak facilitace může být změněna různými vlivy. Například ji ovlivňují některé léky. Kyselina gamaaminomáselná nebo antagonisté glutamátu zvyšují inhibici, haloperidol inhibici snižuje (Ziemann et al. 1997). Stejně tak ovlivňuje výsledné hodnoty i samotná prekontrakce, při které je jak inhibice, tak facilitace méně vyjádřena.

2.8 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Opakovaná stimulace magnetickým polem aplikována v tzv. „trains“ (blok tvořený stanoveným počtem stimulů) je nazývána repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).

Efekt rTMS závisí na řadě stimulačních parametrů. Nejdůležitějšími parametry jsou intenzita stimulu (podprahová, prahová, nadprahová), frekvence stimulace (nízkofrekvenční, vysokofrekvenční), počet stimulů v jednom stimulačním bloku (trains), interval mezi jednotlivými bloky stimulů, celkový počet stimulačních bloků, celková doba stimulace.

Základní dělení rTMS dle frekvence stimulace na vysokofrekvenční a nízkofrekvenční je založeno na odlišném fyziologickém účinku. Termín vysokofrekvenční rTMS je užíván pro stimulaci ≥ 5 Hz, která obvykle zvyšuje kortikální excitabilitu. Nízkofrekvenční rTMS, tj. stimulace o frekvenci ≤ 1 Hz, pak obvykle kortikální excitabilitu snižuje. Efekt jednorázové rTMS na kortikální excitabilitu motorického kortexu může přetrvávat po ukončení stimulace a byl pozorován řádově ještě 15–30 minut po stimulaci v závislosti na zvolených stimulačních parametrech. Velikost a délka trvání změn vyvolaných rTMS narůstá s intenzitou stimulace a s celkovým počtem aplikovaných stimulů během jednorázové

stimulace nebo v průběhu opakovaných sezení. Po delší aplikaci může efekt přetrvávat i několik týdnů, což je podkladem úvah o možnosti terapeutického využití rTMS.

O přesném mechanismu účinku rTMS se doposud spekuluje, nicméně soustavně přibývají práce, které zpřesňují mapování změn v CNS po aplikaci rTMS (Hoogendam et al., 2010). Je uváděna analogie vysokofrekvenční a nízkofrekvenční rTMS s dlouhodobou potenciací (long-term potentiation – LTP) a depresí (long-term depression – LTD) synaptického přenosu, tedy změnami v synaptické plasticitě.

Vzhledem ke dlouhodobé diskuzi o bezpečnosti této metody byl v roce 1996 organizován workshop na toto téma a byly vypracovány směrnice pro bezpečné používání TMS (Wassermann, 1998), které uvádějí závazné limity pro maximální délku a intenzitu stimulace při jednotlivých frekvencích. Rovněž uvádějí stavy, při kterých by stimulace neměla být používána, jako je přítomnost kardiostimulátoru nebo kovových předmětů v místě stimulace, nebo závažná kardiovaskulární onemocnění, zvýšený intrakraniální tlak a další.

2.9 Soudobé možnosti využití TMS

V současné době se TMS používá především jako výzkumný nástroj. Umožňuje mapovat funkce mozkové kůry a rovněž je dokáže určitým způsobem ovlivnit. Použití rTMS pak získává stále větší potenciál k ovlivnění různých neurologických a psychiatrických onemocnění.

2.9.1 Parkinsonova choroba

Při zkoumání Parkinsonovy nemoci metodou TMS byly zaznamenány změny v řadě sledovaných parametrů. Výsledky jednotlivých autorů se však významně lišily. Modugno a spol. (2005) přisuzovali snížení kortikálního prahu zvýšené spinální dráždivosti. Stejně tak byla snížená amplituda MEP vysvětlována zvýšenou kortikální dráždivostí, někdy ale také zhoršenou možností relaxace svalů. Při vyšetření metodou párové TMS bylo u pacientů s Parkinsonovou nemocí patrné významné snížení intrakortikální inhibice (Ridding et al., 1995).

Terapeutický efekt rTMS na Parkinsonovu nemoc poprvé prokázali Pascual-Leone a spol. (1994) s použitím frekvence stimulace 5 Hz, když uvedli zlepšení výkonu zkrácením reakčního času a zrychlením motorického tempa přetrvávající několik desítek minut po stimulaci. Další podobné studie se však ve výsledcích rozcházejí a to při použití nízkou

i vysokofrekvenční stimulace. Studium ovlivnění L-dopou indukovaných diskínéz nízkofrekvenční stimulací se zabývali autoři Wagle-Shukla a spol. (2007) a prokázali pozitivní efekt po 2 týdenní stimulaci, který však přetrvával pouze krátkou dobu.

2.9.2 Epilepsie

Epilepsie byla v minulosti vzhledem k možné indukci záchvatu jednou z hlavních kontraindikací k provádění rTMS. Toto riziko však bylo popsáno pouze při použití vysokofrekvenční stimulace.

Parametry, které se při TMS hodnotí, jsou v případě epilepsie změněny hlavně vlivem užívaných léků. Motorický práh se zvyšuje při podání karbamazepinu, fenytoinu, nebo např. valproátu (Ziemann et al., 1997), kortikální perioda útlumu je prodloužená po podání karbamazepinu nebo gabapentinu. Naopak amplituda MEP nebývá antiepileptiky příliš ovlivněna. Intrakortikální inhibice i facilitace může být ovlivněna řadou léků, ale i různými typy epileptických syndromů.

V posledním desetiletí se objevuje snaha ovlivnit epilepsii pomocí nízkofrekvenční rTMS při znalosti efektu TMS na redukci excitability mozkové kůry. Kimiskidis (2010) provedl v souborném referátu výčet studií, které se touto problematikou zabývaly. Při použití rTMS o frekvenci mezi 0,3 a 1 Hz byl v několika studiích v různém rozsahu zaznamenán antiepileptický efekt vyjádřený sníženým počtem záchvatů nebo snížením EEG abnormalit.

2.9.3 Psychické poruchy

Díky podobnému účinku, jaký má elektrokonvulzivní terapie, bylo od počátku vývoje magnetické stimulace uvažováno o její využití v psychiatrii. Při uvedení rTMS do praxe byly doceněny výhody oproti elektrokonvulzivní terapii, a to schopnost stimulace malých okřsků mozkové kůry, absence generalizace epileptické aktivity a nízké riziko rozvoje epileptických záchvatů (Bareš et al., 2003).

2.9.3.1 Deprese

Léčba depresivní poruchy pomocí rTMS se datuje do devadesátých let minulého století, kdy se objevil pozitivní vliv stimulace na změny nálady (Bickford et al., 1987). Po počáteční stimulaci v oblasti vertexu se pozornost přesunula do oblasti prefrontálního kortexu,

jehož účast v depresi je prokázána zobrazovacími technikami i úspěchy elektro-konvulzivní terapie. Mechanismus účinku není stále zcela objasněn. Byly pozorovány jak změny v průtoku krve mozkem a saturaci kyslíkem, tak změny v metabolismu tkání, ale i působení stimulace na endokrinní systém (Ustohal, 2010).

Při zkoumání efektu stimulace na depresivní poruchy je velmi důležité použití tzv. „sham coil stimulation“, tedy falešné stimulace pomocí oddálení cívky nebo vychýlení její roviny, aby se mohl odlišit případný placebo efekt. V současné době se již komerčně vyrábějí tzv. „sham“ cívky vytvářející shodný akustický a senzitivní efekt rTMS, aniž by však docházelo k vlastní stimulaci mozkové tkáně (Sedláčková, Rektorová, 2005). Rovněž může mít velký vliv na výsledek užívaná medikace.

První studie užívající fokální TMS prefrontálního kortexu se objevily v letech 1995 a 1996, kdy George a spol. (1995) léčili farmakorezistentní depresivní pacienty 20 Hz stimulací po dobu 2 týdnů a Pascual-Leone a spol. (1996) užili stimulaci 10 Hz po 5 dní. Jejich výsledky byly autory označeny jako slibné, ale jejich závěry ohledně trvání účinku nejsou jednoduše interpretovatelné. Od té doby bylo provedeno mnoho studií, které hodnotili efekt jak vysokofrekvenční, tak nízkofrekvenční rTMS v různých lokalizacích a počtu aplikací od nulového efektu až po 50 % redukci příznaků deprese (Loo et al., 1999; Garcia-Toro et al., 2001). Nicméně Lam a spol. (2008) po zhodnocení 24 randomizovaných, „sham“ stimulací kontrolovaných studií uvedli, že rTMS je efektivní metoda v léčbě reaktivní deprese. Aby se však mohla stát metodou první volby, bude třeba provést ještě další podobné studie.

2.9.3.2 Další psychické poruchy

Schizofrenie

Možný efekt rTMS byl rovněž sledován u některých příznaků schizofrenie. Hoffman a spol. (2000) aplikoval nízkofrekvenční rTMS na levý temporoparietální kortex u 12 pacientů se schizofrenií a zjistil významné snížení sluchových halucinací oproti „sham“ stimulaci. Další studie se týkaly ovlivnění kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií při slibných výsledcích ovlivnění kognice např. u pacientů s depresí (Moser et al., 2002). Mohr a spol. (2006) zkoumali možnost ovlivnění kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií pomocí počítačové rehabilitace v kombinaci s rTMS. Přes dobré výsledky této léčby nenalezli rozdíl mezi skupinou, která podstoupila aktivní stimulaci a skupinou s aplikovanou „sham“ stimulací.

Obsedantně-kompulzivní poruchy

Pomocí metod PET a SPECT byla u pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou zaznamenána zvýšená neuronální aktivita v prefrontálních subkortikálních okruzích (Whiteside et al., 2004). To vedlo k hypotéze možného ovlivnění přes inhibiční účinek rTMS. Greenberg a spol. (1997) stimulovali levou a pravou laterální prefrontální oblast a okcipitální oblast s frekvencí 20 Hz. Pouze při stimulaci pravé laterální prefrontální oblasti autoři zaznamenali snížení kompulzivního nutkání, které přetrvávalo asi 8 hodin po skončení stimulace.

2.9.4 Bolest

V posledním desetiletí se rovněž zkoumá možný vliv rTMS na různé formy bolesti. Khedr a spol. (2005) provedli studii vlivu rTMS na centrální i periferní typ neuropatické bolesti u 48 pacientů. Polovině z nich byla aplikována stimulace s frekvencí 20 Hz a polovině „sham“ stimulace po dobu pěti dnů. Autoři pozorovali větší zlepšení v testovaných skóre u pacientů s aktivní stimulací. Efekt přetrvával po dobu nejméně 2 týdnů.

Naproti tomu autoři Kang a spol. (2009) hodnotili efekt rTMS aplikované po dobu pěti dnů na oblast motorického kortexu pro horní končetinu u 13 pacientů s kompletní a inkompletní míšní lézí a chronickou neuropatickou bolestí. V této studii však nezaznamenali významné zlepšení.

Pomocí TMS probíhá rovněž studium motorické kůry u migrenózních bolestí hlavy. Výsledky jsou však značně rozdílné, často zcela opačné co se týče např. ovlivnění excitability motorického kortexu. U pacientů s chronickou migrénou prováděli TMS studii např. Ozturk a spol. (2002), jako druhou skupinu vybrali pacienty s migrénou bez aury. Výsledky se nelišily při hodnocení motorického prahu, latence a amplitudy, nicméně skupina s chronickou migrénou vykazovala významné prodloužení periody útlumu proti druhé skupině i proti zdravým dobrovolníkům. Autoři se domnívají, že tyto změny v kortikální excitabilitě se mohou rozvinout během přechodu z jedné formy do druhé, nebo se u těchto syndromů může jednat o dva odlišné patologické mechanismy.

2.9.5 Spasticita

Dlouhodobě je zkoumán vliv rTMS na redukci spasticity. Mori a spol. (2009) v souborném referátu popisují několik studií, které potvrdily pozitivní efekt v léčbě spasticity přes zvýšení excitability kortikospinálního traktu a snížení amplitudy H-reflexu.

Valle a spol. (2007) zkoumali vliv nízké i vysokofrekvenční rTMS na spasticitu. Vycházeli při tom z předpokladu, že stimulace motorického kortexu a následné zvýšení excitability kortikospinálních drah by mělo zvýšit jejich inhibiční vliv na alfa a gama motoneurony, které spasticitu zvyšují. Soubor tvořilo 17 tetraplegických pacientů po DMO randomizovaných do třech skupin podle stimulace. Jedna skupina byla stimulována „sham“ stimulací, druhá s frekvencí 1 Hz a poslední o frekvenci 5 Hz. Výsledky ukázaly, že v případě stimulace s frekvencí 5 Hz došlo k významnému snížení spasticity pozorovaném při pasivních pohybech bez odezvy v Ashworthově škále.

Kumru a spol. (2010) hodnotil vliv rTMS s frekvencí 20 Hz na spasticitu u pacientů s inkompletní míšní lézí. 15 pacientů rozdělených do dvou skupin se podrobilo aktivní nebo „sham“ stimulaci po dobu 5 dnů. Autoři zaznamenali významné klinické zlepšení pozorované pouze u skupiny stimulované aktivně. Zlepšení přetrvávalo nejméně týden po aplikaci.

2.9.6 Poranění míchy

Výsledky studií zabývající se mapováním kortikálních a kortikospinálních funkcí po poranění míchy pomocí transkraniální magnetické stimulace jsou popsány v úvodu práce i v diskuzi. Byly prokázány změněné parametry MEP, které odrážejí poškození kortikospinální dráhy. Jedná se o vyšší motorický práh, delší latenci a často polyfázickou formu MEP oproti zdravým subjektům (Clarke et al., 1994; McKay et al., 2005; Brouwer et al., 1992; Davey et al., 1998). Při studiu kortikálního podílu na těchto změnách se někteří autoři soustředili na délku kortikální periody útlumu (SP), která je obdobím vymizení EMG aktivity následující MEP v prekontrahovaných svalech. Předpokládá se, že časný úsek SP je odrazem míšní inhibice, zatímco pozdní úsek (přes 100 ms) vzniká v motorickém kortexu a může být markerem intrakortikální excitability (Fuhr et al., 1991; Ikeda et al., 2000). Výsledky studií se však významně liší. Například Shimizu a spol (2000) sledoval u třech pacientů s krční míšní lézí ztrátu kortikální periody útlumu a výsledky interpretoval jako hyperexcitabilitu motorického kortexu po míšním poranění. Nardone a spol (2008) naopak referoval o prodloužení periody útlumu u jednoho pacienta s krční lézí zadních provazců.

Pomocí TMS byla rovněž sledována reorganizace motorické kůry po spinálním poranění. Levy a spol. (1990) a Topka a spol. (1991) pozorovali zvětšená kortikální pole pro svaly inervované z center nad míšním přerušením ve srovnání se zdravými jedinci a s postiženými svaly pod úrovní léze. Davey a spol. (1998) pozoroval, že motorický kortex pacientů s neúplným přerušením míchy prokazuje menší stupeň intrakortikální inhibice. Nález autoři interpretovali jako kompenzaci po zranění, kdy zvýšení kortikálního výstupu umožní efektivnější zapojení zbylých kortiko-spinálních neuronů. Tyto změny jsou přítomny několik měsíců po úrazu (Smith et al., 2000).

Metodou párové TMS hodnotily excitabilitu motorického kortexu pro svaly pod lézí u pacientů s poraněním míchy celkem tři práce. Dvě z nich, studie Shimizi a spol. (2000) a Saturna a spol. (2008) byly provedeny pouze na jednom pacientovi. Poslední z prací kolegů Roye a spol. (2011) dává obšírnější výsledky. Všechny práce jsou diskutovány v další části.

Zajímavé jsou výsledky studií s cílem terapeuticky ovlivnit stav po míšním poranění pomocí rTMS. Belci a spol. (2004) použili rTMS u 4 neurologicky stabilních pacientů několik let po nekompletním míšním poranění (AIS D) v segmentu C5. Motorický kortex pacientů byl stimulován 1 hodinu denně po dobu 5 dnů. Výsledkem bylo snížení kortikální inhibice na 40 % původní hodnoty. Současně došlo ke klinickému zlepšení cití a motoriky dle kritérií American Spinal Injury Association (ASIA). Toto zlepšení přetrvalo po dobu observace 3 týdnů.

Nedávno byl testován efekt 5 Hz podprahové rTMS aplikované 5 dní chronickým SCI subjektům (Kuppuswamy et al., 2011). Soubor tvořili pacienti s kompletní a nekompletní krční lézí rozdělení do skupin s aktivní a „sham“ stimulací. Obě skupiny byly porovnávány pomocí AIS (ASIA Impairment Scale), ARAT (Action Research Arm Test), peg-board testu, EPT (Electrical Perceptual Test), motorických evokovaných potenciálů, kortikální periody útlumu, kardiovaskulární a sympatické kožní odpovědi. Po stimulaci nebyl zaznamenán rozdíl v AIS mezi oběma skupinami, ale u skupiny aktivně stimulované bylo zaznamenáno zlepšení v ARAT, zvýšení aktivního motorického prahu a u dvou pacientů autoři pozorovali redukci EPT. Autoři se domnívají, že změny v uvedených testech by mohli odrážet efekt repetitivní transkraniální magnetické stimulace.

3 VÝZKUMNÁ ČÁST

3.1 Hypotézy a cíle práce

H1: Po spinální lézi se zvyšuje excitabilita motorické kůry

H2: Po odeznění míšního šoku narůstá kortikospinální aktivita

H3: Existuje alespoň 1 TMS parametr, který koresponduje s klinickým obrazem

Cílem této práce bylo

1. zmapovat vývoj kortikospinální excitability po spinálním poranění
2. zmapovat vývoj excitability motorického kortexu
3. stanovit korelaci mezi TMS parametry a klinickým obrazem.

3.2 Soubor

Studie se zúčastnilo 17 pacientů po poranění míchy (4 ženy, 13 mužů) a 10 zdravých dobrovolníků (4 ženy, 6 mužů) podobného stáří. Všechny subjekty podepsaly informovaný souhlas, který vyhovoval požadavkům helsinské deklarace. Data charakterizující subjekty jsou patrná v tabulce 1. Devět pacientů mělo poranění v oblasti krční páteře, tři pacienti hrudní míšní lézi a 5 pacientů lézi v bederní páteři. Převaha míšních poranění byla způsobena autonehodou. Podle ASIA Impairment Scale (AIS) mělo 9 pacientů motoricky kompletní lézi (AIS A a B; 2 ženy a 7 mužů) a 8 mělo motoricky nekompletní lézi (AIS C a D; 2 ženy a 6 mužů).

Po úraze se museli všichni pacienti podrobit chirurgické dekompresi a stabilizaci páteře. O několik dní později byli přeloženi z jednotky intenzivní péče na naší spinální jednotku k rehabilitaci a byli schopni se zúčastnit studie. První klinická a elektrofyziologická měření byla provedena v průměru 43 dní po úraze (Mt1) a znovu průměrně o 30 dní později (Mt2). U 10 pacientů (5 motoricky kompletních a 5 motoricky nekompletních) jsme byli schopni provést měření potřetí o 2-3 roky později (Mt3).

V tabulce charakterizující subjekty uvádíme medikaci, kterou pacienti užívali v době prvních dvou vyšetření, neboť některé z léků by mohly ovlivnit výsledky měření, jak uvádíme v diskuzi.

Č./ pohlaví	Věk	Den po zranění			Příčina úrazu	NLI	AIS	Svalový test			Medikace
		Mt1	Mt2	Mt3				Bic	APB	TA	
1M	64	49	77	983	paragliding	C4	C	2-3-3	0-2-2	2-4-4	citalopram, metamizol, zolpidem, alprazolam, promethazin, baclofen, mirtazapin
2Ž	21	59	90	1253	autonehoda	C5	B	3-4-5	0-0-0	0-0-0	mirtazapin, alprazolam, zolpidem, metamizol
3M	23	31	71	1278	autonehoda	L3	D	5-5-5	5-5-5	2-4-5	Citalopram
4M	34	23	47	1178	autonehoda	T11	A	5-5-5	5-5-5	0-0-0	citalopram, propiverin
5M	26	67	95	NA	autonehoda	C5	B	3-4	0-0	0-0	citalopram, baclofen, tizanidin, tetrazepam, alprazolam, diclofenac
6Ž	45	32	75	NA	pád z výšky	L1	D	5-5	5-5	2-4	Metamizol
7M	27	68	104	1065	autonehoda	C7	A	5-5-5	2-2-3	0-0-0	citalopram, alprazolam
8M	33	19	59	1007	motonehoda	C6	D	5-5-5	5-5-5	0-3-4	citalopram, alprazolam, zolpidem
9M	27	17	44	NA	autonehoda	T6	A	5-5	5-5	0-0	citalopram, baclofen, nimesulid, metamizol
10Ž	18	40	65	NA	autonehoda	T5	D	5-5	5-5	2-4	citalopram, alprazolam, klonazepam
11Ž	19	34	62	766	pád z výšky	L1	A	5-5-5	5-5-5	0-1-1	citalopram, oxybutynin
12M	21	79	119	NA	autonehoda	L3	A	5-5	5-5	0-0	citalopram, bromazepam, gabapentin, diazepam
13M	36	49	80	NA	skok do vody	C5	D	4-5	2-3	3-4	citalopram, gabapentin, tizanidin, propiverin, klonazepam
14M	20	42	71	NA	autonehoda	L1	A	5-5	5-5	0-0	citalopram, tramadol, nimesulid
15M	35	50	84	861	autonehoda	C6	D	4-5-5	1-3-4	1-2-4	citalopram, klonazepam, baclofen, gabapentin
16M	22	45	86	820	autonehoda	C7	A	2-4-5	0-0-0	0-0-0	alprazolam, mirtazapin
17M	44	28	64	682	autonehoda	C4	C	4-5-5	0-1-3	0-3-3	citalopram, nimesulid, klonazepam, tramadol

Tab. 1. Charakteristika subjektů: M – muž, Ž – žena; Mt1, Mt2, Mt3 – první, druhé a třetí měření; NLI – neurologická úroveň léze; C, T, L – krční, hrudní a bederní segment; AIS – rozsah míšní léze (ASIA impairment scale); Bic – m. biceps brachii, APB – m. abductor pollicis brevis, TA – m. tibialis anterior. NA – data nejsou dostupná

3.3 Metodika

3.3.1 Experimentální model

Všechna měření byla prováděna u subjektů ležících v supinní pozici.

Zprvce byla určena maximální volní kontrakce (MVC) každého vyšetřovaného svalu ze tří krátkých izometrických kontrakcí. MVC byla vyjádřena jako průměrný vrchol EMG amplitudy. Poté jsme provedli supramaximální elektrickou stimulaci nervu zásobujícího vyšetřované svaly (maximální M-vlna), abychom ověřili, že nedošlo mezi měřeními k významnému úbytku periferních motorických vláken. Po pauze několika minut byla provedena jednopulzová TMS k určení kortikospinálního náboru jako odpovědi na stimul různé intenzity. Nakonec byla provedena p-TMS ke měření kortikální excitability.

Druhé a třetí měření bylo provedeno za stejných podmínek jako vyšetření první. U zdravých kontrolních subjektů byla provedena dvě měření v intervalu 30 dní, která nebyla statisticky rozdílná. Ke srovnání s pacienty byla použita data pouze z Mt 1.

3.3.2 Klinické vyšetření

Klinické vyšetření bylo provedeno v den elektrofyziologického měření.

Svalová síla všech tří svalů, na kterých byly zaznamenávány motorické evokované potenciály, tedy m. biceps brachii (Bic), m. abductor pollicis brevis (APB) a m. tibialis anterior (TA), byla hodnocena pomocí manuálního svalového testu. Výsledky byly zaznamenány na šestibodové stupnici:

0 = úplné ochrnutí

1 = palpovaná nebo viditelná kontrakce

2 = aktivní pohyb v plném rozsahu s vyloučením gravitace

3 = aktivní pohyb v plném rozsahu proti gravitaci

4 = aktivní pohyb v plném rozsahu proti mírnému odporu

5 = (normální) aktivní pohyb v plném rozsahu proti silnému odporu.

V této práci jsou plegické a paretické svaly (síla 0-4) uváděny jako „postižené“ svaly.

K hodnocení neurologického deficitu u pacientů po míšním poranění byly použity Mezinárodní standardy neurologické klasifikace míšního poranění (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury – ISNCSCI) (Marino et al., 2003). Standardy byly poprvé publikovány Americkou asociací spinálního poranění (American Spinal Injury Association – ASIA) v r. 1982 a od té doby proběhlo několik revizí, naposledy v r. 2011. Na základě vyšetření motorických a senzitivních funkcí se hodnotí neurologická úroveň míšní léze a její rozsah.

3.3.2.1 Stanovení neurologické úrovně míšní léze

Ke stanovení neurologické úrovně jsme potřebovali zhodnotit motorickou a senzitivní úroveň míšní léze.

Motorickou úroveň jsme vyšetřovali pomocí tzv. klíčových svalů. Každý míšní segment inervující horní či dolní končetiny je charakterizován jedním klíčovým svalem. Klíčový sval jsme vyšetřovali v přesně definovaných polohách a hodnotili jeho sílu stupni 0-5. Jako motorická úroveň byl označen nejkaudálnější normální segment, tedy ten, pro který je síla klíčového svalu na stupni pět. Pokud však byl první kaudálnější segment hodnocen

stupněm tři a více, motorická úroveň se posunula o jeden segment kaudálněji. Toto pravidlo bylo vytvořeno proto, že každý klíčový sval je inervován nejméně ze dvou segmentů. Pro segmenty C1-C4, Th2-L1, S2-S5 motorická úroveň odpovídá úrovni senzitivní.

Senzitivní úroveň jsme vyšetřovali pomocí tzv. klíčových bodů v celkem 28 dermatomech. V každém dermatomu jsme vyšetřovali lehký dotyk a píchnutí špendlíkem (schopnost rozlišit ostrý a tupý podnět). Senzitivní úroveň byla dána nejkaudálnějším dermatomem s normální citlivostí pro obě modalities.

Neurologická úroveň míšní léze pak odpovídá nejnižšímu segmentu s normální motorickou a senzitivní funkcí na obou stranách těla.

3.3.2.2 Stanovení rozsahu míšní léze

Ke stanovení rozsahu míšní léze jsme použili škálu AIS se stupni A až E. AIS A charakterizuje kompletní motorickou a senzitivní lézi. Podmínkou je, aby nebyla zachována žádná motorická ani senzitivní funkce v segmentech S4-5. AIS B označuje lézi senzitivně nekompletní, kdy je zachována pouze senzitivní funkce pod úrovní léze včetně S4-5 segmentů. Současně není zachována motorická funkce ve více než třech segmentech pod motorickou úrovní ani na jedné straně. Jako AIS C je označena motoricky nekompletní léze se zachovanou motorickou funkcí v sakrálních segmentech S4-5 (volní anální kontrakce) nebo zachovanou motorickou funkcí ve více než třech segmentech pod motorickou úrovní u senzitivně nekompletního pacienta. K rozlišení mezi AIS C a D se používá neurologická úroveň léze. AIS C zůstává, když více než $\frac{1}{2}$ klíčových svalů pod neurologickou úrovní je na stupni méně než 3. AIS D označuje motoricky nekompletní lézi, kdy motorická funkce u více než $\frac{1}{2}$ klíčových svalů pod neurologickou úrovní je na stupni 3 a více. AIS E charakterizuje normální hybnost a citlivost ve všech segmentech, pokud měl pacient původně nějaký neurologický deficit.

Zóna částečného zachování funkce je určována pouze při kompletní lézi. Označuje částečně inervované dermatomy a myotomy, které se nacházejí pod neurologickou úrovní (příloha 1,2).

3.3.3 EMG záznamy

EMG aktivita byla zaznamenána nad svaly m. biceps brachii, svaly thenaru a m. tibialis anterior s použitím Ag-AgCl povrchových elektrod (1 cm v průměru). Elektrody byly umístěny 2 cm od sebe, v bipolárním uspořádání, podélně se svalovým bříškem. V případě

thenaru, který je tvořen svaly inervovanými z n. ulnaris a n. medianus, byly elektrody umístěny v podélné ose eminence.

EMG signál byl 3000x zesílen, filtrován v pásmu 10-1000 Hz, digitalizován vzorkovací frekvencí 5 kHz a uložen v elektromyografu Dantec Counterpoint (Dantec, Skovlunde, Dánsko) k off-line analýze. EMG (100 ms časová konstanta) bylo zobrazováno na osciloskopu, aby měly subjekty před TMS vizuální kontrolu o svalové aktivitě.

3.3.4 Periferní nervová stimulace

Abychom mezi jednotlivými měřeními ověřili normální funkci periferních motorických vláken vzhledem k možnému poškození alfa motoneuronů nebo předních míšních kořenů, prováděli jsme supramaximální elektrickou stimulaci nervů zásobujících vyšetřované svaly.

K vyvolání M-vlny v m. biceps brachii (katoda uložená v axilárním žlábků nad muskulokutánním nervem), v thenaru (stimulace n. medianus na zápěstí) a m. tibialis anterior (stimulace peroneálního nervu v popliteální fosse) byly použity povrchové elektrody. Elektrické pulzy, generované stimulatorem vestavěným v Dantec elektromyografu, měly pravoúhlý tvar a trvání 500 μ s. Intenzita stimulací byla nastavená tak, aby produkovala maximální odpovědi u každého subjektu. M-vlny byly vyvolány v relaxovaných svalech a jejich amplituda byla měřena mezi pozitivním a negativním vrcholem.

3.3.5 Transkraniální magnetická stimulace

K vyvolání MEP ve vyšetřovaných svalech byla použita dvojitá konická cívka s průměrem smyčky 110 mm. Touto cívkou mohly být vyvolány MEP z paretických i plegických svalů, u kterých byla stimulace s osmičkovou cívkou nedostatečná nebo nekomfortní kvůli vysoké intenzitě. I když je dvojitá konická cívka obvykle používána pro stimulaci kortikální oblasti inervující dolní končetiny, na horních končetinách zdravých subjektů jsme předem ověřili, že data kortikální excitability obdržena s tímto typem cívky jsou srovnatelná s daty obdrženy s osmičkovou cívkou drženou tangenciálně na skalpu nad centrálním sulkem. Cívka byla napájena ze dvou magnetických stimulatorů (MagStim 2002) spojených Bistim modulem (The Magstim Company Ltd., Wales, U.K.). Toto zapojení bylo použito pro jednoduché i párové stimuly.

Optimální místo pro TMS stimulaci bylo zvoleno jako pozice cívky, ze které může být dosaženo maximální amplitudy MEP při minimální intenzitě stimulace. Cívka s tokem proudu v předozadním směru v centru její báze (indukující předozadní tok v kortexu) byla posunována po malých krocích nad skalpem k označení motorického bodu. U všech subjektů byl motorický bod umístěn nad oblastí kontralaterálního centrálního sulku pro svaly horní končetiny (mediálně pro biceps a laterálně pro thenar), zatímco pro m. tibialis anterior byl umístěn kolem 5 cm dozadu k vertexu lehce kontralaterálně k sagitální středové čáře. Záměrem bylo vyvolat MEP ve všech třech vyšetřovaných svalech u všech subjektů, tj. TMS vyšetření bylo prováděno též ve svalech nad lézí. Protokol stimulace byl v souladu s publikovanými bezpečnostními doporučeními (Wasserman, 1998).

3.3.6 Vyšetření kortikospinální a kortikální excitability

U každého subjektu jsme začali TMS určením odpovídajících intenzit stimulace. Klidový motorický práh (RMT) byl definován jako minimální výstup stimulatoru, který vyvolal konzistentní MEP v nejméně pěti z deseti pokusů při kompletní relaxaci svalů. Aktivní motorický práh (AMT) byl určen obdobně během tonické kontrakce cílového svalu (20 % MVC). I přes vizuální a akustický EMG feedback bylo pro některé pacienty těžké udržet konstantní úroveň kontrakce a tak jsme tolerovali fluktuaci 15-25 %. Instrukce aktivovat cílový sval byla podávána i pacientům, kteří neměli volní kontrakci jejich plegických svalů. Následně jsme určili intenzitu TS pro p-TMS. Na primární motorický kortex pro cílové svaly aktivované ve 20 % MVC byly v náhodném pořadí aplikovány magnetické stimuly v intenzitě 90, 110, 130 a 150 % AMT. Hodnoty mezivrcholové amplitudy tří MEP každé intenzity byly zprůměrnovány a vztaženy k intenzitě stimulu (vyjádřeno jako procento AMT). Z toho jsme obdrželi počáteční část kortikospinální náborové křivky, abychom měli jistotu, že CS byl podprahový (80 % AMT) a TS produkoval MEP citlivé k facilitaci nebo inhibici. Ověřili jsme, že maximální amplituda MEP nikdy nebyla dosažena při 130 % AMT, ale nepokusili jsme se vyvolat maximální MEP, když byly vyžadované intenzity často za tolerancí. Amplituda a latence MEP, definovaná jako čas mezi artefaktem stimulu a začátkem MEP, byla určena vizuálně off-line ze tří individuálních shrnutí v intenzitě stimulu 150 % AMT.

Excitabilita primárního motorického kortexu kontralaterálně k zaznamenaným svalům byla hodnocena pomocí techniky párové TMS, jak jí popsal Kujirai a spol. (1993). Intenzita CS byla nastavena na 80 % AMT a intenzita TS na 130 % AMT. Pacienti byli požádáni, aby

kontrahovali jejich svaly na 20 % MVC, zdravé subjekty byly testovány s kontrakcí i v klidu. Stejnou cívku byly aplikovány dva magnetické stimuly v ISI 2 ms a 15 ms k měření SICI a ICF. V náhodném pořadí bylo aplikováno pět jednoduchých stimulů a pět párových CS-TS stimulů v každé ze dvou ISI. Průměrná amplituda pěti MEP vzniklých párovým pulzem byla porovnána s průměrnou amplitudou pěti MEP obdržených použitím jednoho pulzu a vztah byl vyjádřen procentuálně. Byla-li amplituda MEP vzniklých párovou stimulací menší než amplituda MEP jednotlivým pulzem ($< 100\%$), byl účinek podmiňovacího pulzu inhibiční. Amplituda větší než 100 % znamenala účinek facilitační.

3.3.7 Statistická analýza

Klinická skóre byla porovnávána s použitím nezávislého jednoduchého t-testu (shoda rozptylů se nepředpokládá).

K testování rozdílů v MEP parametrech (RMT, AMT, latence, amplituda) a v excitabilitě primárního motorického kortexu byla použita jednoduchá analýza rozptylu ANOVA s faktorem „svalová kontrakce“. Pro každý sval (Bic, APB, TA) byly definovány tři „stavy svalu“: 1 – postižený (paretický nebo plegický), 2 – zachovaný (nad lézí), a 3 – kontroly. Pokud byl zaznamenán významný rozdíl v průměrných hodnotách, byl použit Dunnett T3 test ke specifikaci, který „stav svalu“ je zodpovědný za rozdíl.

Dvouvýběrový t-test byl použit pro testování rozdílů v kortikální excitabilitě mezi zachovanými svaly subjektů s paretickým TA a subjektů s plegickým TA.

Tento test byl rovněž použit ke srovnání kortikální excitability postižených svalů mezi motoricky kompletně a nekompletně zraněnými subjekty v Mt1, Mt2 a Mt3. Pro tuto analýzu byla sloučena data všech tří postižených svalů dohromady po ověření ANOVA testem, že není žádný rozdíl v jejich excitabilitě ani při ISI 2 ms ani při ISI 15 ms v žádném časovém bodě.

Úroveň statistické významnosti byla nastavena na 0,05.

3.4 Výsledky

3.4.1 Klinické vyšetření

Manuální svalový test byl proveden celkem na 51 svalech u 17 pacientů. 19 bylo zachovaných nad lézí a 32 bylo postižených. Šestnáct postižených svalů se vyskytovalo u motoricky kompletních lézí a 16 u motoricky nekompletních.

U motoricky nekompletně zraněných subjektů se zvýšila síla všech postižených svalů (16/16) mezi Mt1 a Mt2 nejméně o 1 bod, zatímco u motoricky kompletně zraněných bylo pozorováno zvýšení o 1 bod pouze u 25 % (4/16) postižených svalů. Mezi Mt2 a Mt3 bylo zlepšení ve 45 % (5/11) u motoricky nekompletních lézí a 30 % (3/10) u motoricky kompletních. ASIA skóre se zvýšilo o 31 ± 5 (průměr \pm standardní chyba) mezi Mt1 a Mt2 u pacientů s motoricky nekompletní lézí, což bylo významně více ($p = 0,0005$) než u pacientů s motoricky kompletní lézí ($4 \pm 1,3$). Mezi Mt2 a Mt3 se skóre zvýšilo o $17 \pm 5,5$ u inkompletních lézí a o $5 \pm 1,8$ u kompletních lézí, tento rozdíl byl nesignifikantní ($p = 0,081$). Svalový test i ASIA data ukazují lepší klinické zotavení u motoricky nekompletních lézí, vyskytující se hlavně v časném období.

3.4.2 Transkraniální magnetická stimulace

3.4.2.1 Jednopluzová TMS

I při maximální možné stimulaci a facilitaci prekontrakcí chyběly MEP na TA při Mt1 u sedmi pacientů (2 motoricky inkompletních a 5 kompletních). U sedmi pacientů (5 motoricky inkompletních a 2 kompletních) byly MEP z TA zaznamenané pouze při facilitaci, ale ne v klidu. Při Mt2 chyběly MEP u dalších 4 motoricky kompletních subjektů. Při Mt3 stále chyběly u 2 z 5 kompletních lézí. MEP u poškozených svalů měly často polyfázickou formu.

Hodnoty charakterizující MEP obdržené při jednopluzové TMS jsou prezentované v tabulce 2. Průměrné RMT nebyly významně rozdílné pro žádný sval. AMT u postiženého TA byly významně vyšší než kontroly ve všech třech měřeních ($pMt1 = 0.025$, $pMt2 = 0.011$, $pMt3 = 0.0072$). Latence byla významně delší u postižených APB a TA ve srovnání s kontrolami ve všech třech měřeních (APB: $pMt1 = 0.0016$, $pMt2 < 0.0001$, $pMt3 = 0.0054$; TA: $pMt1 = 0.042$, $pMt2 = 0.049$, $pMt3 = 0.01$). MEP amplituda byla významně nižší

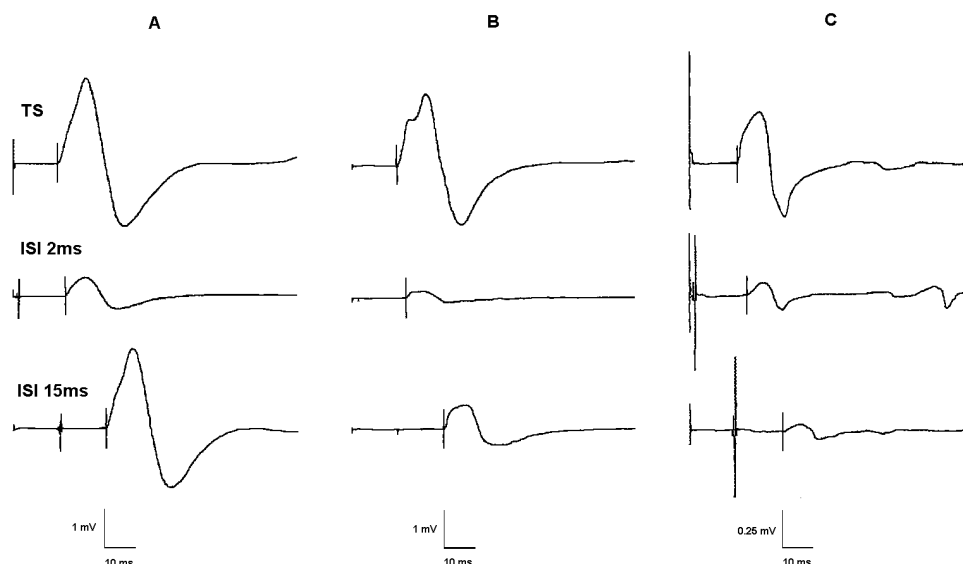
u postiženého APB a TA (APB: $p_{Mt1} < 0.0001$, $p_{Mt2} = 0.002$, $p_{Mt3} = 0.014$; TA: $p_{Mt1} < 0.0001$, $p_{Mt2} < 0.0001$, $p_{Mt3} = 0.0024$). Obecně vykazují postižené svaly větší variabilitu (SE) v parametrech MEP. Trend směrem k vyššímu motorickému prahu, delší latenci a nižší amplitudě nebyl pozorován u zachovaných svalů nad lézí.

			Bic			APB			TA		
			N	Průměr	SE	N	Průměr	SE	N	Průměr	SE
RMT (% MSO)	Mt1	Kontroly	10	42,8	2,3	10	42,7	2,4	10	47,6	1,6
		Zachované	10	41	2,3	8	44,5	4,7	NA	NA	NA
		Postižené	7	39,3	5,6	9	55	7,9	6	56,7	7,5
	Mt2	Zachované	10	41,6	1,8	8	43,8	4,4	NA	NA	NA
		Postižené	7	39,6	5,1	9	52,8	7,8	6	55,2	8,5
	Mt3	Zachované	5	38	3,3	3	37	5,5	NA	NA	NA
		Postižené	5	44,4	1,7	7	46,4	5,3	7	58,6	5,9
AMT (% MSO)	Mt1	Kontroly	10	36,2	2,2	10	37	2	10	40,4	1,5
		Zachované	10	32,4	2,2	8	38,4	4,2	NA	NA	NA
		Postižené	7	33,2	4,4	9	46,9	6,3	10	58,6	7,3
	Mt2	Zachované	10	34,6	2,4	8	37,1	4,5	NA	NA	NA
		Postižené	7	34,2	4,3	9	46,2	6,5	13	62,6	6,9
	Mt3	Zachované	5	32	3,6	3	32	4	NA	NA	NA
		Postižené	5	38,4	2,5	7	40,7	5,1	9	56,9	5,5
Latence (ms)	Mt1	Kontroly	10	13,5	0,3	10	22,2	0,5	10	32,2	0,7
		Zachované	10	13,5	0,4	8	22,4	0,6	NA	NA	NA
		Postižené	7	12,8	0,4	9	38,5	5,5	10	49,2	7,7
	Mt2	Zachované	10	13,7	0,3	8	22,3	0,5	NA	NA	NA
		Postižené	7	13,2	0,2	9	35,6	3	13	50,4	7,5
	Mt3	Zachované	5	13,8	0,5	3	21,9	1,2	NA	NA	NA
		Postižené	5	14,2	0,6	7	43,4	7,6	9	50,4	6,6
Amplituda (mV)	Mt1	Kontroly	10	3,3	0,3	10	3,5	0,4	10	0,8	0
		Zachované	10	3,5	0,3	8	3,1	0,5	NA	NA	NA
		Postižené	7	3,7	1,4	9	0,6	0,3	10	0,2	0
	Mt2	Zachované	10	3,6	0,5	8	2,9	0,8	NA	NA	NA
		Postižené	7	3,7	1,1	9	0,7	0,3	13	0,3	0,1
	Mt3	Zachované	5	3,2	0,7	3	3,5	1,2	NA	NA	NA
		Postižené	5	3,4	1,2	7	1,1	0,7	9	0,4	0,1

Tab. 2. Parametry MEP měřených jednopulzovou TMS (průměry a standardní chyby)
RMT – klidový motorický práh; AMT – aktivní motorický práh; MSO – maximální výstup stimulatoru; Mt1, Mt2, Mt3 – první, druhé a třetí měření; Bic – m. biceps brachii, APB – m. abductor pollicis brevis, TA – m. tibialis anterior; NA – data nejsou dostupná; červeně jsou vyznačeny signifikantní rozdíly

3.4.2.2 Párová TMS

TMS párovými pulzy u kontrolních subjektů odhalila kortikální inhibici při ISI 2 ms, při ISI 15 ms nebyla přítomna ani inhibice ani excitace. U spinálních subjektů p-TMS při ISI 2 ms i 15 ms produkovala MEP inhibici u postižených i zachovaných svalů (obr. 1).

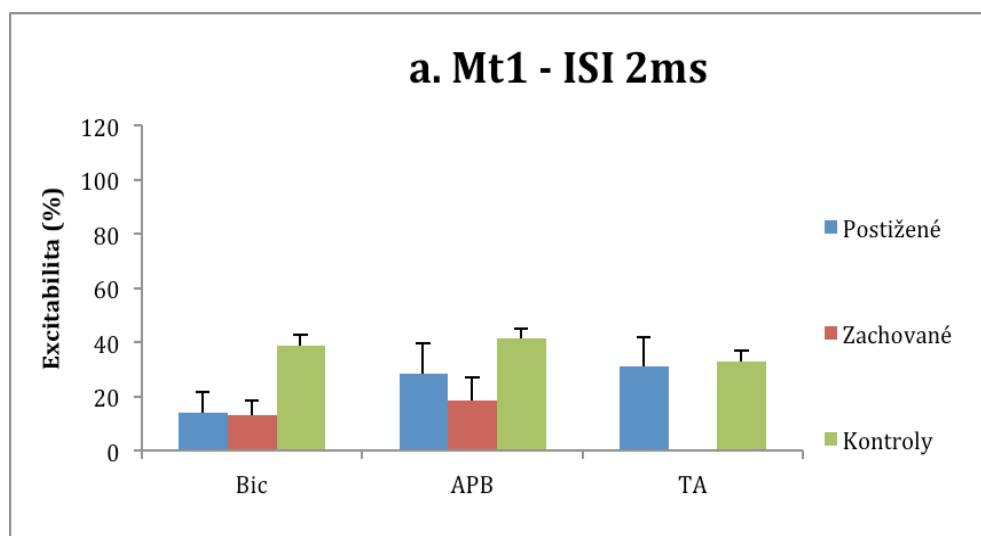


Obr. 1a-c. MEP m. biceps brachii u zdravého kontrolního subjektu (A), paraplegika (B), a tetraplegika s výškou léze C4 (C) při prvním měření. Horní řádek: MEP generované jedním pulzem (TS). Střední a dolní řádek: MEP generované párovými pulzy při ISI 2 ms a ISI 15 ms. Vertikální linie: stimulační artefakty a začátek MEP. Všimněte si inhibice nejen při ISI 2 ms, ale také při ISI 15 ms u obou pacientů (postižený i zachovaný sval).

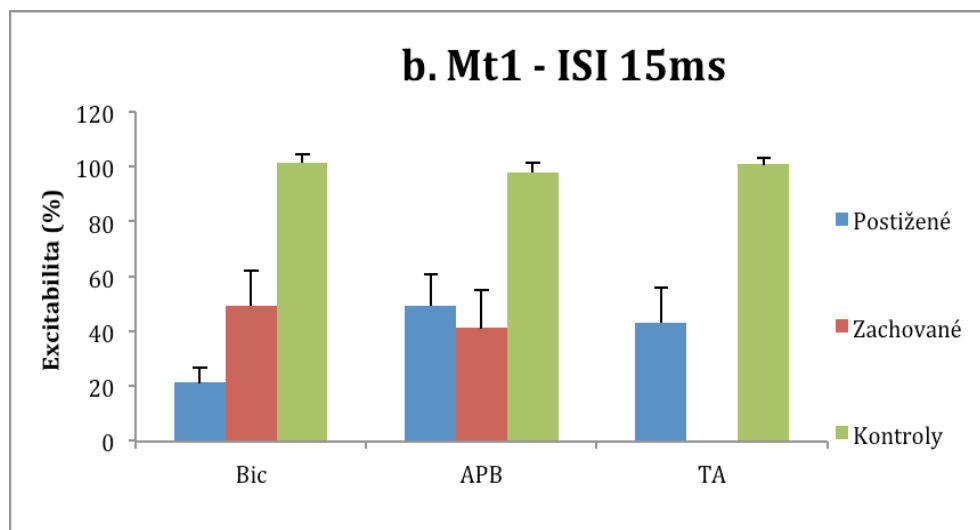
Při Mt1 byl nalezen významný rozdíl v kortikální excitabilitě mezi normálními, zachovanými a postiženými svaly u Bic při ISI 2 ms ($p_{\text{Bic}} = 0.003$) a u Bic, APB a TA při ISI 15 ms ($p_{\text{Bic}} < 0.0001$, $p_{\text{APB}} = 0.0006$, $p_{\text{TA}} = 0.0003$). Dunett T3 test odhalil, že postižené a zachované svaly byly významně více inhibovány než kontrolní svaly. Nebyl žádný významný rozdíl v kortikální excitabilitě mezi zachovanými a postiženými svaly (tab. 3, obr. 2).

ISI 2 ms			N	Průměr	SE
	Bic	Kontroly	10	38,7	4
		Zachované	10	13,1	5,4
		Postižené	7	14	7,5
	APB	Kontroly	10	41,4	3,8
		Zachované	9	18,4	8,4
		Postižené	8	28,2	11,4
	TA	Kontroly	10	32,8	3,9
Postižené		10	31,3	10,6	
ISI 15 ms	Bic	Kontroly	10	101,6	2,9
		Zachované	10	49,3	13,1
		Postižené	7	21,2	5,8
	APB	Kontroly	10	98	3,5
		Zachované	9	41	14,1
		Postižené	8	49,3	11,8
	TA	Kontroly	10	100,8	2,5
		Postižené	10	43,2	12,8

Tab. 3. Mt1 – rozdíly v excitabilitě ve skupině postižených a zachovaných svalů proti kontrolám při ISI 2 ms a ISI 15 ms.



Obr. 2a. Excitabilita primárního motorického kortexu při Mt1 (průměry a standardní chyby). Při ISI 2 ms je inhibice v oblasti pro biceps výrazně vyšší u postižených a zachovaných svalů, než u kontrol.

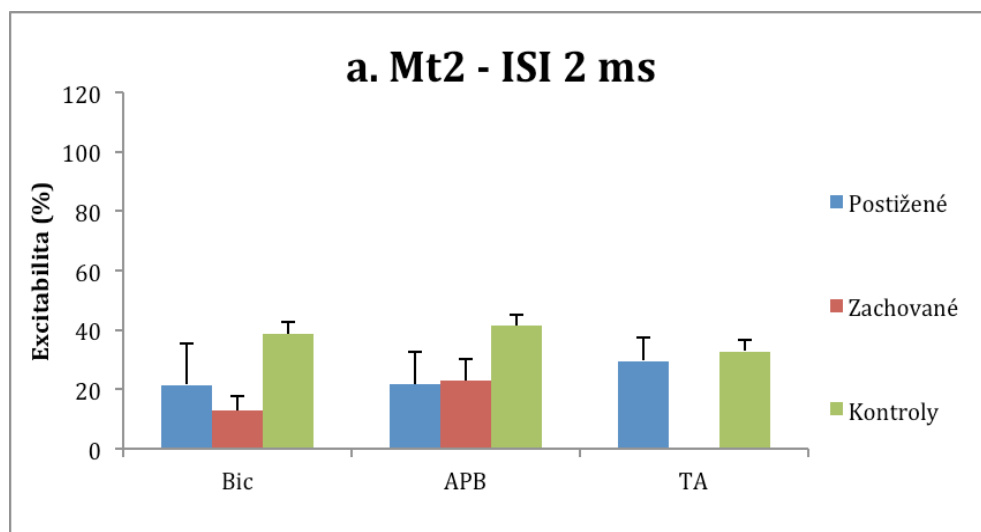


Obr. 2b. Excitabilita primárního motorického kortexu při Mt1 (průměry a standardní chyby). Při ISI 15 ms vykazuje kortikální oblast pro Bic, APB a TA významně nižší excitabilitu u postižených a zachovaných svalů proti kontrolám.

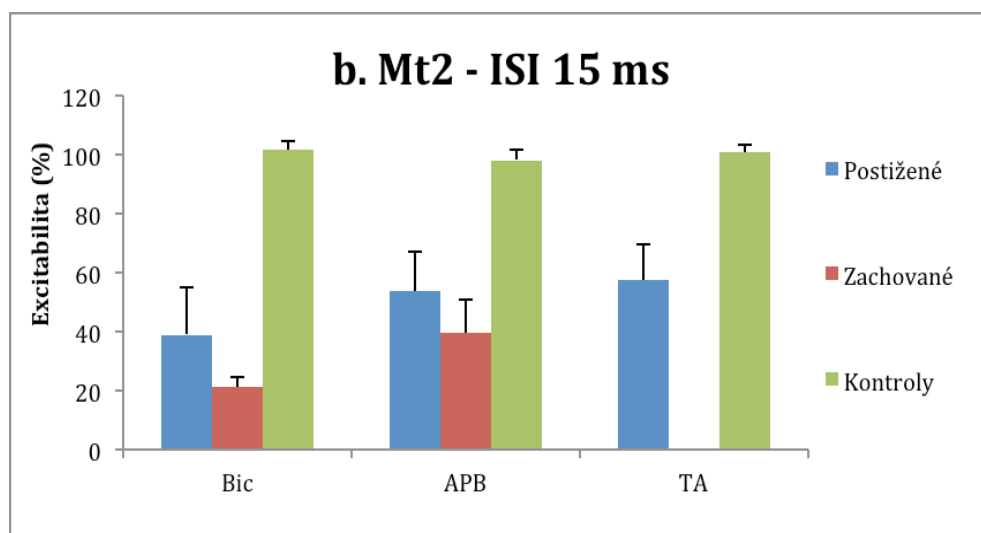
Stejné srovnání provedené o měsíc později (Mt2) ukázalo podobné výsledky: při ISI 2 ms byl rozdíl mezi zachovanými, postiženými svaly a kontrolami významný pouze u Bic ($p_{\text{Bic}} = 0,043$). Při ISI 15 ms byl rozdíl významný pro všechny svaly ($p_{\text{Bic}} < 0.0001$, $p_{\text{APB}} = 0.0007$, $p_{\text{TA}} = 0.0053$). Opět byl významný rozdíl v excitabilitě nalezen mezi postiženými svaly vs. kontrolami a zachovanými svaly vs. kontrolami, zatímco postižené svaly se nelišily od zachovaných (tab. 4, obr. 3).

			N	Průměr	SE
ISI 2 ms	Bic	Kontroly	10	38,7	4
		Zachované	10	12,9	4,7
		Postižené	7	21,6	13,9
	APB	Kontroly	10	41,4	3,8
		Zachované	9	22,9	7,1
		Postižené	8	21,8	10,9
ISI 15 ms	TA	Kontroly	10	32,8	3,9
		Postižené	13	29,5	7,8
	Bic	Kontroly	10	101,6	2,9
		Zachované	10	21,2	3,4
		Postižené	7	38,8	16
ISI 15 ms	APB	Kontroly	10	98	3,5
		Zachované	9	39,5	11,2
		Postižené	8	53,7	13,2
	TA	Kontroly	10	100,8	2,5
		Postižené	13	57,6	11,9

Tab. 4. Mt2 – rozdíly v excitabilitě ve skupině postižených a zachovaných svalů proti kontrolám při ISI 2 ms a ISI 15 ms.



Obr. 3a. Excitabilita primárního motorického kortexu při Mt2 a ISI 2 ms (průměry a standardní chyby).



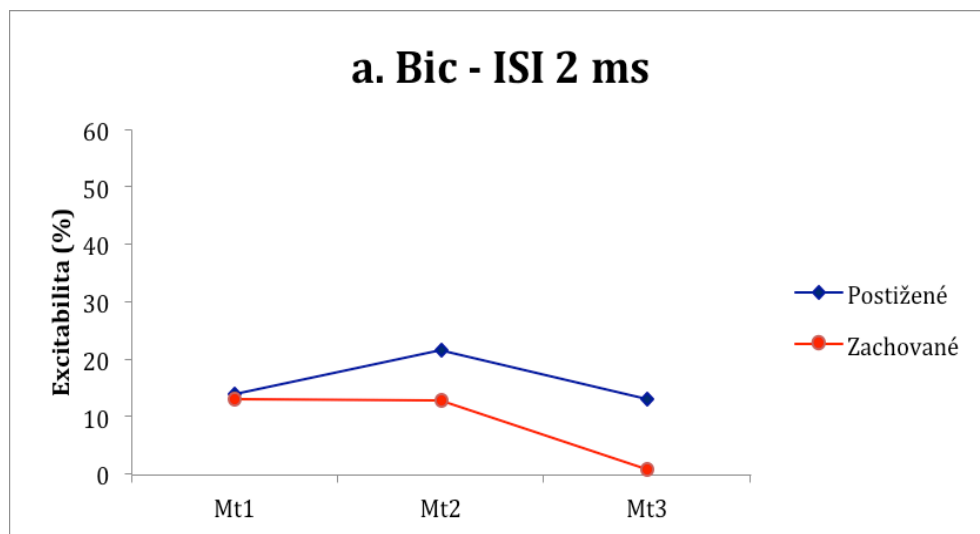
Obr. 3b. Excitabilita primárního motorického kortexu při Mt2 a ISI 15 ms.

Abychom dostali longitudinální informace o kortikální excitabilitě po poranění míchy, porovnávali jsme trendy mezi Mt1, Mt2 a Mt3 (tab. 5).

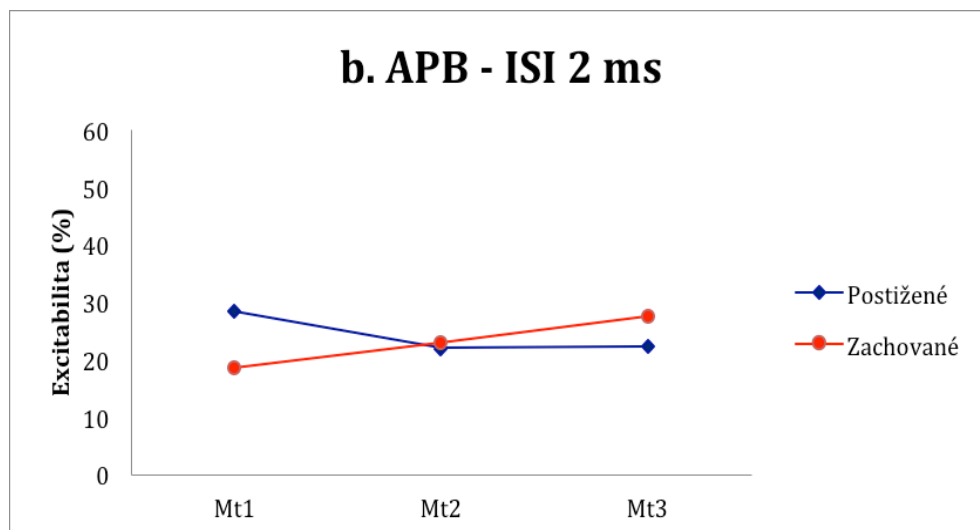
			Bic			APB			TA		
			N	Průměr	SE	N	Průměr	SE	N	Průměr	SE
ISI 2 ms	Mt1	Zachované	10	13,1	5,4	9	18,4	8,4	NA	NA	NA
		Postižené	7	14,0	7,5	8	28,2	11,4	10	31,3	10,6
	Mt2	Zachované	10	12,9	4,7	9	22,9	7,1	NA	NA	NA
		Postižené	7	21,6	13,9	8	21,8	10,9	13	29,5	7,8
	Mt3	Zachované	5	0,8	0,8	4	27,5	16,7	NA	NA	NA
		Postižené	5	13,0	7,0	6	22,1	13,7	9	1,9	1,6
ISI 15 ms	Mt1	Zachované	10	49,33	13,14	9	41	14,09	NA	NA	NA
		Postižené	7	21,22	5,85	8	49,31	11,77	10	43,19	12,78
	Mt2	Zachované	10	21,16	3,37	9	39,53	11,17	NA	NA	NA
		Postižené	7	38,84	16,02	8	53,72	13,24	13	57,65	11,94
	Mt3	Zachované	5	2,8	1,74	4	10,81	8,58	NA	NA	NA
		Postižené	5	15,15	6,78	6	25,51	14,25	9	9,12	3,01

Tab. 5. Vývoj excitability motorického kortexu pro všechny svaly během prvního až třetího měření.

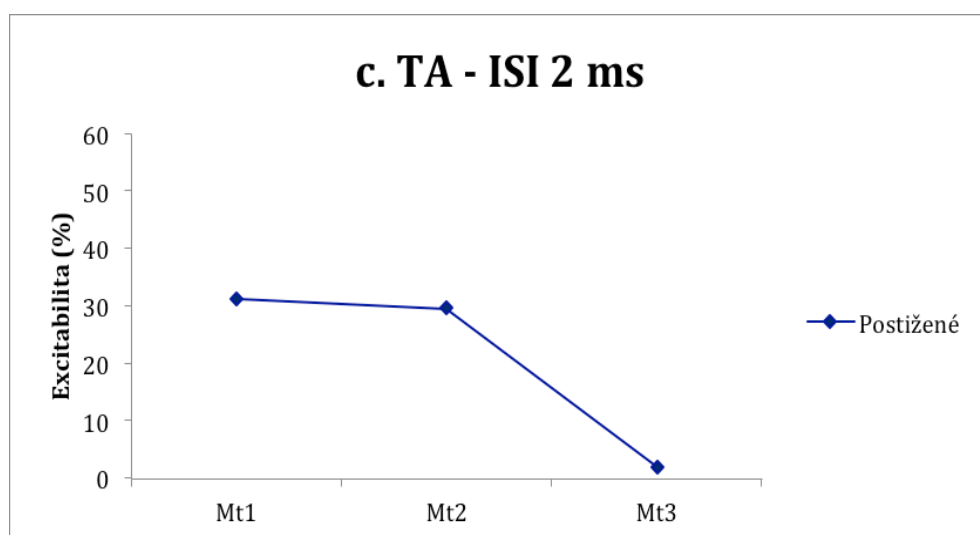
Při ISI 2 ms jsme při počáteční inhibici neodhalili jasný trend pro žádný ze tří sledovaných svalů mezi Mt1 a Mt2 (obr. 4).



Obr. 4a. Vývoj excitability primárního motorického kortexu při ISI 2 ms pro biceps.

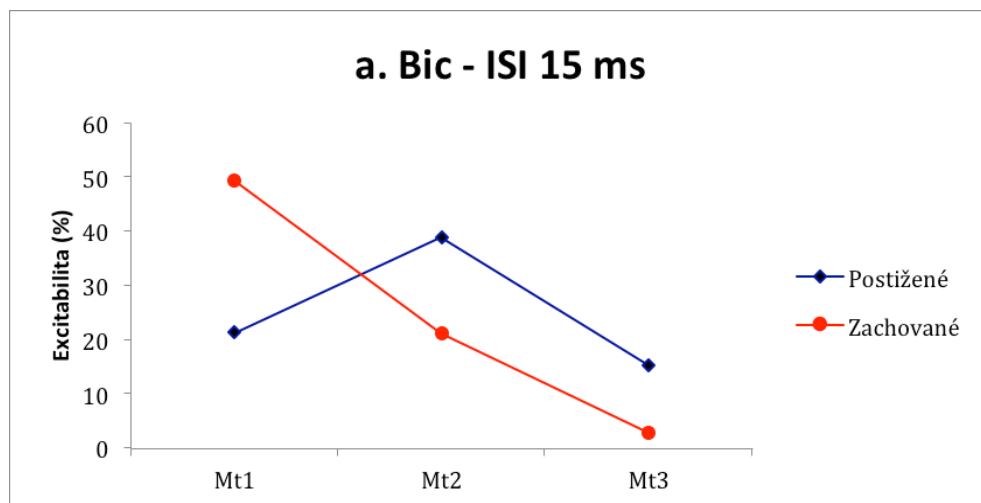


Obr. 4b. Vývoj excitability primárního motorického kortexu při ISI 2 ms pro abduktor pollicis brevis.

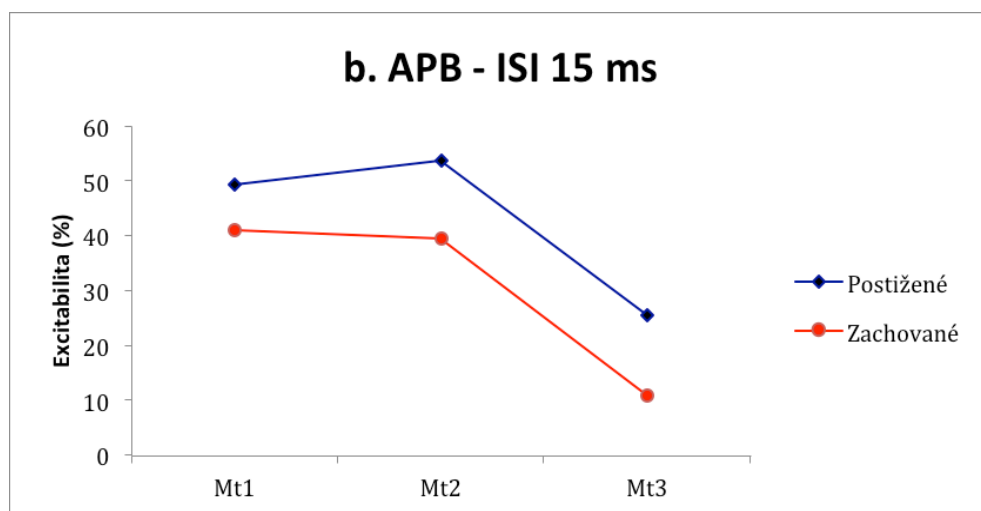


Obr. 4c. Vývoj excitability primárního motorického kortexu při ISI 2 ms pro tibialis anterior.

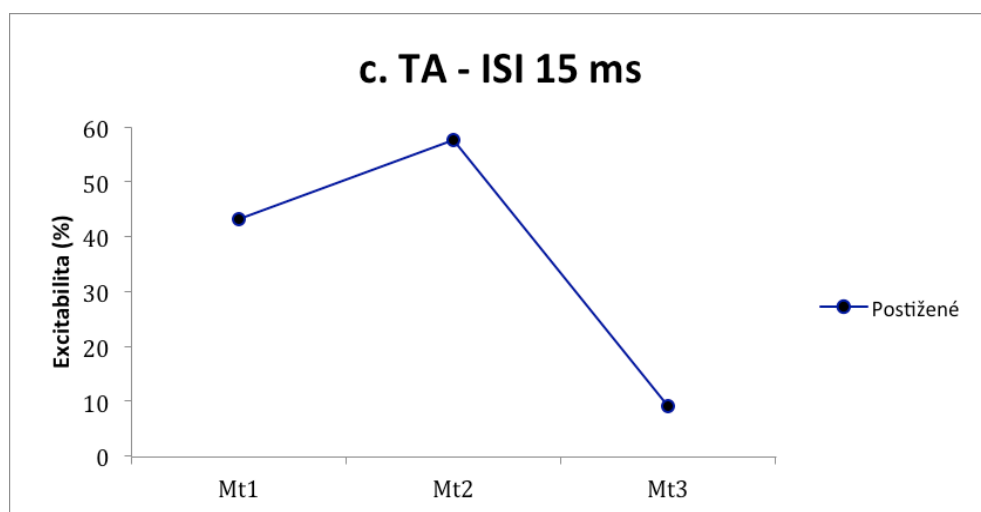
Při ISI 15 ms zachované svaly vykázaly snižující kortikální excitabilitu, zatímco u všech tří postižených svalů byl zaznamenán opačný trend (obr. 5). Mezi Mt2 a Mt3 byl patrný klesající trend při ISI 2 ms i 15 ms pro všechny svaly (postižené i zachované).



Obr. 5a. Vývoj excitability primárního motorického kortexu při ISI 15 ms pro biceps.



Obr. 5b. Vývoj excitability primárního motorického kortexu při ISI 15 ms pro abduktor pollicis brevis.

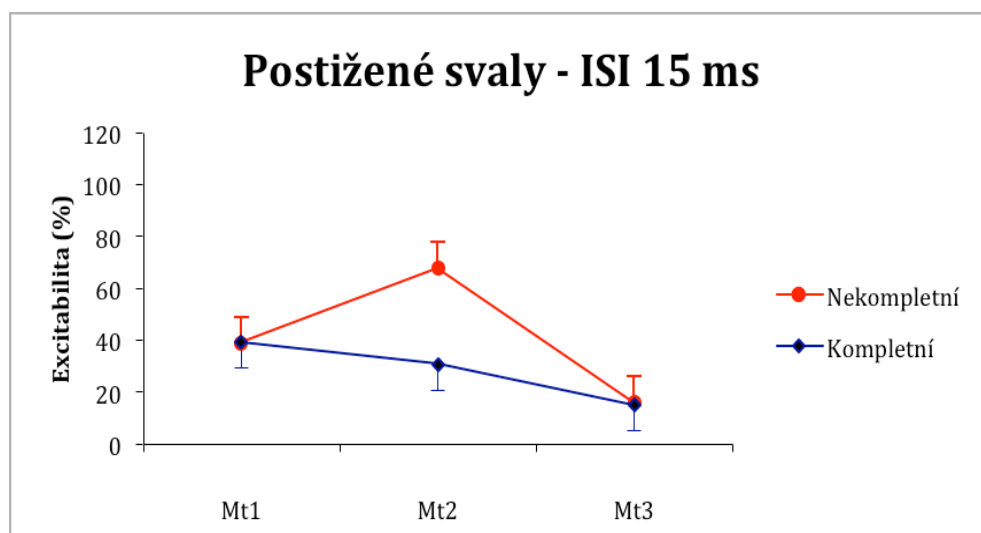


Obr. 5c. Vývoj excitability primárního motorického kortexu při ISI 15 ms pro tibialis anterior. V Mt1 jsou oblasti pro Bic, APB a TA pod inhibicí. Všimněte si vzrůstajícího trendu pro postižené svaly a klesajícího trendu pro zachované svaly mezi Mt1 a Mt2, a klesajícího trendu pro všechny svaly mezi Mt2 a Mt3.

Prověření individuálních dat ukázalo, že zvýšení excitability (snížení inhibice) u postižených svalů mezi Mt1 a Mt2 se týkalo pouze motoricky inkompletních lézí (tab. 6, obr. 6).

		ISI 2 ms			ISI 15 ms		
		N	Průměr	SE	N	Průměr	SE
Inkompletní léze	Mt1	14	29,6	8,2	14	38,9	9,4
	Mt2	16	34,7	7,1	16	67,7	8,9
	Mt3	11	11,1	4,0	11	15,9	4,1
Kompletní léze	Mt1	11	20,2	8,8	11	39,1	9,9
	Mt2	12	12,9	8,4	12	30,7	11,0
	Mt3	9	10,3	9,6	9	15,1	9,7

Tab. 6. Průměrné hodnoty excitability primárního motorického kortexu reprezentujícího postižené svaly při ISI 2 ms i ISI 15 ms.



Obr. 6. Excitabilita primárního motorického kortexu (průměrné hodnoty a standardní chyby) pro postižené svaly měřená při ISI 15 ms. Všimněte si významného rozdílu mezi motoricky kompletními a motoricky nekompletními lézemi při Mt2.

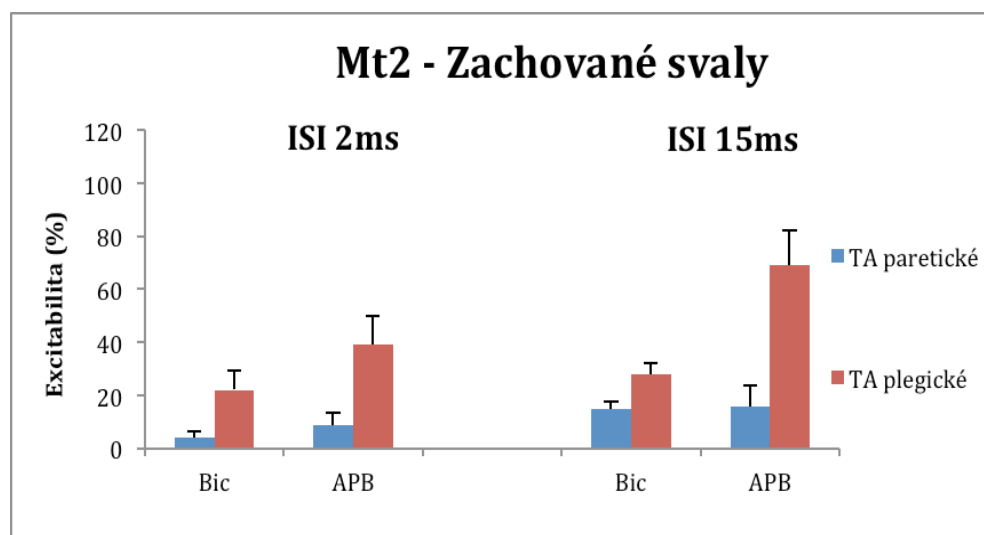
Rozdíl v inhibici proti motoricky kompletním lézím při Mt2 byl blízko statistické významnosti při ISI 2 ms ($p = 0.06$) a významný při ISI 15 ms ($p = 0.015$).

Rozsah míšní léze měl vliv na excitabilitu kortikální oblasti reprezentující zachované svaly nad lézí (tab. 7, obr. 7).

			Bic			APB		
			N	Průměr	SE	N	Průměr	SE
Mt1	ISI 2 ms	TA paretický	6	3,7	2,4	6	4,8	2,8
		TA plegický	11	22,5	9,1	11	23,1	15,6
	ISI 15 ms	TA paretický	6	35,1	15,3	6	12,3	8,2
		TA plegický	11	63,6	21,1	11	58,7	24,2
Mt2	ISI 2 ms	TA paretický	9	3,8	2,6	9	8,5	4,7
		TA plegický	8	22,0	7,1	8	39,0	11,1
	ISI 15 ms	TA paretický	9	14,6	3,2	9	15,9	7,8
		TA plegický	8	27,7	4,4	8	68,9	13,0

Tab. 7. Průměrné hodnoty excitability primárního motorického kortexu reprezentujícího zachované svaly nad lézí při paretickém a plegickém m. tibialis anterior (Mt1 a Mt2).

Kortikální excitabilita pro biceps u 5 pacientů s plegickým TA byla porovnána s 5 pacienty s paretickým TA. Podobně byla porovnána kortikální excitabilita pro APB u 4 pacientů s plegickým a 4 pacientů s paretickým TA. Byla patrná vyšší kortikální inhibice v oblasti pro Bic nebo APB, jestliže byl TA paretický, než když byl TA plegický. Tato tendence při Mt1 se stala statisticky významnou při Mt2 ($p_{\text{Bic ISI 2 ms}} = 0,043$, $p_{\text{APB ISI 2 ms}} = 0,044$, $p_{\text{Bic ISI 15 ms}} = 0,042$, $p_{\text{APB ISI 15 ms}} = 0,018$).



Obr. 7. Excitabilita primárního motorického kortexu (průměrné hodnoty a standardní chyby) pro zachované svaly v Mt2 sledovaná při ISI 2 ms a ISI 15 ms. Inhibice je větší u pacientů s paretickým TA ve srovnání s plegickým TA.

Při třetím měření byli přítomni pouze 2 pacienti splňující kritéria plegického TA a neporušených svalů HK, což neumožnilo statistické závěry.

4 DISKUZE

4.1 Jednoduchá TMS

Naši pacienti vykazovali typický poúrazový vývoj pozorovaný u populace po míšní lézi. Svalový test i ASIA skóre ukázaly lepší zotavení u pacientů s nekompletní lézí proti pacientům s lézí kompletní. Stejně výsledky byly prezentovány při průběžném hodnocení studie EMSCI (European Multicenter study of Spinal Cord Injury), ve které byl sledován vývoj pacientů po poranění míchy (Curt et al., 2008). Šestnáct evropských center (mezi nimi i Spinální jednotka FN Motol) provádělo opakované hodnocení funkčního a neurologického stavu spinálních pacientů v průběhu prvního roku po úraze.

V časném poúrazovém období bylo obtížné zaznamenat MEP z postižených svalů, hlavně z TA. U některých motoricky kompletních lézí MEP z TA stále chyběly při druhém měření a u některých se nikdy neobjevily. Fakt, že jsme občas byly schopni vyvolat MEP u pacientů s klinicky kompletní motorickou lézí, potvrzuje přítomnost axonů schopných vedení sestupně skrz lézi (Gianutsos et al., 1987). Kromě vysokého prahu vykazovaly MEP z postižených svalů ve srovnání se zdravými subjekty také delší latence, nižší amplitudy a často polyfázickou formu. Tyto výsledky jsou ve shodě s ostatními studiemi uvádějícími změněné parametry MEP u míšních poranění (Clarke et al., 1994; McKay et al., 2005; Brouwer et al., 1992; Davey et al., 1998). Je třeba zdůraznit, že amplituda a latence MEP po poranění míchy může být určena jak počtem a velikostí zbylých kortikospinálních neuronů, tak poškozeným šířením axonálních potenciálů skrz míšní lézi s výsledným časovým rozptylem sestupných salv (Levy et al., 1987; Chang, Lien, 1991; Brouwer et al., 1992; Wirth et al., 2008). Latenci MEP může také zvýšit větší účast plurisynaptických sestupných drah (Kern et al., 2005; Fouad et al., 2001). V této studii jsme zjistili, že latence MEP u postižených svalů zůstává prodloužená během dalšího vývoje nezávisle na klinickém zlepšení.

Při hodnocení již zmíněné multicentrické studie uvedli Curt a spol. (2008) tři hlavní mechanismy funkčního zotavení. Mechanismus kompenzace odráží funkční změny, kterých je dosaženo, aniž by se změnil neurologický deficit (např. nové pohybové vzorce). Dalším mechanismem je výše uváděná neurální plasticita (reorganizace neuronálních okruhů) a posledním je remyelinizace, růst nových neuronů a obnovení spojení porušených nebo zničených drah. Studie odhalila mechanismus kompenzace a neurální plasticitu jako dva hlavní faktory funkčního zotavení u spinálních pacientů.

Co je také důležité, nesetkali jsme se s žádným zhoršením funkce periferních nervů. Maximální amplitudy M vln byly srovnatelné s kontrolními subjekty a v průběhu sledování se neměnily. To znamená, že vedení dráhou zůstalo intaktní a počet dostupných motorických jednotek byl během sledovaného období stabilní.

Všichni naši pacienti utrpěli náhlou traumatickou míšní lézi následovanou bezprostředně stádiem míšního šoku trvajícím několik týdnů. Období bylo charakterizováno chyběním volní hybnosti, kožní anestezií a absencí hlubokých šlachových reflexů. První měření jsme provedli v době odeznívání míšního šoku a museli jsme použít vysoké intenzity TMS a facilitaci k vyvolání konsistentních MEP u postižených svalů. Naše data z p-TMS ukazují, že snížená funkce kortikospinální dráhy byla nejen kvůli poškozené funkci míchy (Hiersemenzel et al., 2000), ale také kvůli zvýšené intrakortikální inhibici.

4.2 Párová TMS

Podle dostupné literatury byla pouze ve třech studiích použita p-TMS k vyšetření kortikální excitability pro svaly pod míšní lézí. Shimizu a spol. (2000) stimulovali primární motorický kortex ženy s poraněním míchy spojeném s Machado-Josephovou nemocí (pád pro ataxii). Autoři interpretovali výsledky jako motorickou kortikální reorganizaci nebo hyperexcitabilitu, protože našli významnou inhibici MEP pouze při ISI 3 ms, zatímco u zdravých kontrol byla významná inhibice při ISI 1,2,3 a 5 ms. Facilitace byla nalezena při ISI 10 ms u kontrol i u pacientky. Saturno a spol. (2008) použili TMS párovými pulzy ke studii kortikální excitability pro svaly ruky u jednoho pacienta s dolní krční ischemickou myelopatií. Nebyla pozorovaná inhibice v MEP při ISI 2 a 3 ms, zatímco byla patrná významná facilitace u 5 a 10 ms (ne u 15 ms). Nedostatek inhibice u krátkých ISI autoři vysvětlovali sníženou inhibiční aktivitou v motorickém kortexu. Ve shodě s těmito zprávami Roy a spol. (2011) našel sníženou SICI v celém rozmezí CS intenzit na svalech ruky a nohy pacientů s nekompletní míšní lézí.

Je zajímavé porovnat tyto výsledky s informacemi získanými při funkčním zobrazení mozku. Přitom je třeba mít na paměti, že tyto dvě metody nesledují stejné kortikální události. S použitím fMRI studoval Jurkiewicz a spol. (2007) pohyby do extenze zápěstí u šesti tetraplegických SCI pacientů 1, 3, 6 a 12 měsíců po úraze. V časném poúrazovém období byla přítomna malá aktivace v primárním motorickém kortexu, ale během motorického zotavení byl patrný její progresivní nárůst (Jurkiewicz et al., 2007; Duggal et al., 2010). Na druhou stranu spinální pacienti s malým nebo žádným zlepšením motoriky vykazovali snížený objem

aktivace (Jurkiewicz et al., 2010), což je ve shodě s předešlými studiemi u chronických spinálních pacientů (Turner et al., 2001; Sabbah et al., 2002; Cramer et al., 2005). Tyto výsledky naznačují, že v časném období po poranění míchy snižuje primární motorický kortex korespondující s oslabenými částmi těla svojí aktivitu a jeho pozdější aktivita je spojená s klinickým výsledkem. Snížení objemu aktivace může být dáno buď redukcí absolutního počtu kortikálních neuronů, ale může to také odrážet jejich sníženou excitabilitu, jak je patrné z našich výsledků párové stimulace.

Byli jsme překvapeni zjištěním, že v naší studii se inhibice netýkala pouze motorického kortexu reprezentujícího postižené svaly, ale také zachované svaly nad míšní lézí. Vyhodnocení literatury zabývající se použitím TMS k vyšetření motorického kortexu reprezentujícího zachované svaly u spinálních pacientů poskytlo rozporuplné výsledky. Někteří autoři zabývající se jednoduchou TMS uvedli expanzi a zvýšenou excitabilitu kortikospinálních drah zásobujících postižené svaly, zatímco někteří publikovali opačné výsledky (Levy et al., 1990; Topka et al., 1991; Streletz et al., 1995; Brouwer, Hopkins-Rosseel, 1997; Laubis-Herrmann et al., 2000; Lotze et al., 2006). S použitím p-TMS Krause a spol. (2007) nenalezli žádný rozdíl v excitabilitě kortexu reprezentujícího zachovaný první dorsální interosseální sval ruky mezi pacienty s hrudní lézí a zdravými subjekty (pacienti vykazovali delší kortikální periodu útlumu u jednopulzové TMS). Funkční zobrazovací studie zaměřené na zachované svaly poskytly stejnoměrně rozdílné nálezy. Byly uváděny obě možnosti, tedy přítomnost nebo absence rozšíření nebo posunu v kortikální reprezentaci zachovaných svalů (Bruehlmeier et al., 1998; Curt et al., 2002; Mikulis et al., 2002; Lotze et al., 2006).

Názorové rozdíly týkající se změn motorického kortexu po poranění míchy jsou pravděpodobně spojené jak se samotnými vyšetřovanými subjekty, tak s aplikovanými metodami a interpretací výsledků. Vyšetřovaní pacienti mají různou etiologii míšní léze (trauma, ischemie, zánět, stenóza míšního kanálu, atd.) a často se odlišují v úrovni a kompletnosti léze. Uplynulý čas od začátku jejich příznaků se může lišit od dnů po roky. Ohledně interpretace dat musí být provedeno striktní rozlišení mezi kortikospinální a kortikální excitabilitou, pokud se používá jednopulzová TMS. Například větší amplituda MEP a nebo zvětšená kortikální mapa, což je definováno jako zvýšený počet míst, ze kterých byly MEP v určitém svalu vyvolány, nemusí nutně znamenat zvýšenou excitabilitu, protože tato metoda sleduje také zvýšenou aktivitu v inhibičních okruzích.

V prezentované studii jsme zvolili pro stimulaci kortexu svaly v prekontrakci a to ze dvou důvodů. Za prvé facilitace umožnila záznam MEP, které byly malé nebo chyběly

v relaxovaném stavu. Za druhé sledováním zpětné vazby EMG jsme kontrolovali úroveň kortikospinální excitace v momentě stimulace. Pozorovali jsme, že kontrakce cílového svalu u zdravých subjektů zrušila ICF při ISI 15 ms ve srovnání s relaxovaným stavem (Kujirai et al., 1993; Ridding et al., 1995). Je možné, že aktivace svalů je také důvod, proč se naše výsledky u SCI pacientů liší od některých studií p-TMS prováděných v relaxovaném stavu (Schimizu et al., 2000; Saturno et al., 2008; Krause et al., 2007). Nicméně tento argument nemůže být použitý v případě nedávné studie Roy a spol. (2011), kteří našli sníženou SICI v kortikální reprezentaci postižených svalů ruky a nohy u spinálních pacientů provádějících tonickou kontrakci. S použitím p-TMS a ISI 3 ms autoři vyšetřili kortikální excitabilitu v celém rozmezí CS intenzit s maximem inhibice při 80 % AMT, zatímco TS intenzita byla nastavena tak, aby produkovala MEP poloviční maximální amplitudy. Tyto podmínky se velmi podobají podmínkám v naší studii. Nicméně bylo prokázáno, že i velmi malé rozdíly v CS a TS intenzitách nebo ISI mohou ovlivnit SICI nebo ICF (Sanger et al., 2001; Daskalakis et al., 2002; Hanajima et al., 2003; Peurala et al., 2008; Wagle-Shukla et al., 2009; Garry, Thomson, 2009; Saisanen et al., 2011). Také není vyloučeno, že mohl k rozdílným výsledkům v těchto dvou studiích přispět i rozdíl v době od úrazu.

Ačkoliv SICI a ICF se zdají být zprostředkované vzdálenými neuronálními populacemi (Chen et al., 2008), setkali jsme se s kortikální inhibicí nejen u ISI 2 ms jak jsme očekávali, ale také při ISI 15 ms. Zpočátku jsme předpokládali, že inhibice při ISI 15 ms byla způsobena uměle tvarem dvojité konické cívky. Cívka generuje maximální stimulaci v její centrální části, ale její křídla mohou způsobit nechtěnou stimulaci vzdáleného kortexu s inhibičním efektem. Nicméně jsme pozorovali stejné hodnoty inhibice během kontrolní stimulace s osmičkovou cívkou, jejíž křídla nejsou v kontaktu se skalpem. Je také důležité, že jsme nepozorovali inhibici při ISI 15 ms s dvojitou cívkou u kontrolních subjektů. Proto inhibice při ISI 15 ms byla spíše spojená se stavem pacientů než se stimulační technikou. Když tedy vezmeme v úvahu globální charakter kortikální inhibice (inhibice při ISI 2 ms a ISI 15 ms u postižených a zachovaných svalů), měli bychom diskutovat možný vliv celkového stavu pacientů, ve kterém se nacházejí v souvislosti s poraněním míchy. Naši pacienti se podrobili fyzioterapii podle Vojty (Vojta, Peters, 1992), Koláře (Kolar, Kobesova, 2010), nebo Bobatha (Bobath, 1990), užívali neuromedikaci (Ziemann et al., 1997) a rovněž pociťovali zvýšenou únavu (Benwell et al., 2006). To vše by mohlo ovlivnit kortikální excitabilitu. Někdy doprovázely poranění míchy bolestivé stavy, což bylo v literatuře také uváděno jako možná příčina změn v kortikální excitabilitě (Dubé, Mercier, 2011). Nicméně

inhibice motorického kortexu byla pozorována i u pacientů bez bolesti. Žádný subjekt neuváděl dyskomfort nebo bolest související s aplikací TMS.

I po zvážení všech výše uvedených stavů, které by mohly ovlivnit kortikální excitabilitu, se domníváme, že inhibice primárního motorického kortexu odhalená v naší studii je velmi pravděpodobně pravá fyziologická odpověď na míšní lézi. Zjištěná inhibice může například reprezentovat korový mechanismus vyvažující nastavení míšní hyperexcitability směrem ke konci míšního šoku (Little et al., 1999; Mailis, Ashby, 1990; Calancie et al., 1993; Bennett et al., 2004; Gorassini et al., 2004) spojený s negativními fenomény jako je nekontrolovatelný klonus končetin nebo bolestivé spasmy. Na druhou stranu může mít hyperreflexie příznivý efekt na funkční zotavení (Pearson, 2001) a výše kortikální inhibice se může lišit podle situace v jiných částech CNS. Překvapivě se přechodné snížení kortikální inhibice u postižených svalů motoricky nekompletních pacientů shoduje v čase (Mt2) se zvýšením svalového tonu a návratem určité volní kontroly. Naše data z Mt3 naznačují, že 2-3 roky po úraze je primární motorický kortex pod silnou inhibicí shodující se s malým klinickým zlepšením. Fakt, že se kortikální inhibice týká také zachovaných svalů nad lézí, může být spojen s rozsahem expanze zachovaného kortexu směrem k deeferentovanému kortexu, jak uvádějí jiní autoři (Levy et al., 1990; Topka et al., 1991; Bruehlmeier et al., 1998). Nemáme žádné informace týkající se kortikální topografie u našich pacientů, ale jestli se vyskytuje nějaká expanze, inhibice v rozšiřující se oblasti by mohla pomoci udržet motorický drive do zachovaných svalů v obvyklých limitech. V naší studii byla kortikální inhibice zachovaných svalů méně výrazná u pacientů s plegickým TA než u pacientů s nějakou volní kontrolou svalů dolních končetin. Rozdíl byl statisticky významný při Mt2, což bylo také období snížené inhibice v oblastech reprezentujících postižené svaly u motoricky nekompletních lézí. Nemůžeme vyloučit, že výše excitační aktivity v motorických oblastech inervujících postižené svaly ovlivňuje sousední oblasti pro zachované svaly (také skrze laterální inhibici). Takový fenomén by však mohl být vysvětlen i posunem kortikálního pole při porušené inervaci dolních končetin.

5 ZÁVĚR

H1: Po spinální lézi se zvyšuje excitabilita motorické kůry

V této práci se nepotvrdilo předpokládané zvýšení excitability motorického kortexu po míšním poranění. Naopak studie odhalila významné snížení excitability primárního motorického kortexu, a to jak v akutní fázi v prvních týdnech po zranění, tak o dva roky později. Navíc se snížení netýkalo pouze postižených svalů, ale také svalů s neporušenou inervací nad míšní lézí. Tato silná intrakortikální inhibice byla patrná při ISI 2 ms, ale projevila se i při ISI 15 ms.

H2: Po odeznění míšního šoku narůstá kortiko-spinální aktivita

Tato hypotéza se potvrdila pouze částečně. Při hodnocení párové TMS byla u motoricky nekompletních lézí počáteční kortikální inhibice pro postižené svaly přechodně redukována kolem 2-3 měsíců po zranění, což zhruba odpovídá odeznění míšního šoku. Nicméně v další době od úrazu došlo k jejímu opětovnému nárůstu. U pacientů s kompletní míšní lézí přetrvávala inhibice motorického kortexu reprezentujícího postižené svaly v celém poúrazovém průběhu. Při hodnocení jednoduché TMS nebyl v tomto období zaznamenán zlepšující trend ve sledovaných parametrech.

H3: Existuje alespoň 1 TMS parametr, který koresponduje s klinickým obrazem

Při hodnocení excitability kortikospinálních drah jsme se při jednoduché TMS zaměřili především na hodnocení amplitudy a latence MEP, o kterých je známo, že vykazují u spinálních pacientů rozdílné parametry proti zdravým subjektům. Při všech třech měřeních jsme odhalili významně nižší amplitudu a delší latenci MEP u postižených APB a TA proti zdravým kontrolám. Tento trend jsme nepozorovali u zachovaných svalů nad úrovní míšní léze.

Tato práce poskytuje nový pohled na změny v excitabilitě primárního motorického kortexu po poranění míchy. Z našich výsledků je patrné, že při **kompletní** transversální míšní lézi dochází k reakci motorického kortexu ve smyslu trvalého snížení jeho aktivity. Intenzivní rehabilitace v poúrazovém období může u této skupiny pacientů zlepšit postižené funkce hlavně maximálním využitím zbylého svalového potenciálu a vytvořením náhradních funkčních stereotypů. Určitý podíl by zde mohla mít i reorganizace spinálních okruhů, tak jak

byla u zvířat popsána aktivace generátorů centrálního pohybového vzoru. Naše studie nicméně ukazuje, že se na těchto mechanismech nepodílejí korová centra.

Přechodné snížení inhibice motorického kortexu bylo zaznamenáno pouze u pacientů s **inkompletní** míšní lézí a to v období po odeznění míšního šoku a nástupu reflexní aktivity. Ve shodě s výsledky studie Belciho a spol. (2004) vidíme u této skupiny pacientů větší potenciál v intenzivní neurorehabilitaci právě pro prokázanou schopnost regenerace nervové tkáně a obnovení funkčních spojení s motorickým kortexem. Tak jako rTMS, tak i další nově zaváděné farmakologické a buněčné přístupy směřující k podpoře funkčního zotavení zde mohou být úspěšné. Měly by však být nasměrovány právě do časného období po míšním poranění.

6 SOUHRN

V disertační práci jsme se zaměřili na sledování a hodnocení změn v excitabilitě motorického kortexu v poúrazovém vývoji u pacientů po poranění míchy. Objasnění reakce mozkové kůry na poruchu míšních funkcí by mohlo být využito při různých terapeutických intervencích.

Studie se zúčastnilo 17 pacientů ve věku 18-63 let (průměr 30,1 let) po poranění míchy (úroveň léze C4-L3, AIS A-D) a 10 kontrolních subjektů. Neurologické vyšetření a klasifikace byla provedena podle ASIA protokolu, důraz byl kladen na hodnocení motorické funkce sledovaných svalů. Změny excitability primárního motorického kortexu byly studovány pomocí techniky párových pulzů transkraniální magnetické stimulace (p-TMS). Párové pulzy byly aplikovány v interstimulačním intervalu (ISI) 2 ms a 15 ms a na svalech m. biceps brachii (Bic), m. abductor pollicis brevis (APB) a m. tibialis anterior (TA) byly zaznamenány motorické evokované potenciály (MEP). Všichni pacienti absolvovali 2 vyšetření v průběhu prvních čtyřech měsíců po úraze s odstupem 1 měsíce. 10 pacientů absolvovalo třetí vyšetření za 2-3 roky po úraze.

Studie odhalila významné snížení kortikální excitability v prvních týdnech po poranění míchy týkající se postižených svalů i zachovaných svalů nad lézí. U pacientů s motoricky nekompletní lézí na rozdíl od motoricky kompletní byla počáteční kortikální inhibice postižených svalů přechodně redukována 2-3 měsíce po úraze. Stupeň inhibice kortikálních oblastí reprezentujících zachované svaly byl menší u pacientů s plegickým TA ve srovnání s pacienty s paretickým TA. Překvapivě byla inhibice motorického kortexu pozorována nejen při ISI 2 ms, ale také při ISI 15 ms. Inhibice přetrvávala u pacientů, kteří se podrobili dalšímu vyšetření o 2-3 roky později.

Naše výsledky poskytují nahlédnutí do patofyziologie poranění míchy ve světle nově se rozvíjejících terapií, jako je repetitivní TMS mozkové kůry.

7 SUMMARY

In Ph.D. thesis we focused on monitoring and evaluation of changes in motor cortical excitability of patients after spinal cord injury. Explanation of motor cortex reaction on spinal function disorder could be useful in various therapeutic interventions.

Seventeen spinal cord injured (SCI) patients (neurological level of injury from C3 to L3, AIS A-D) at the age from 18 to 63 (average 30.1) and 10 controls participated on the study. Neurological examination was performed according ASIA classification, evaluation of motor function of muscles was greatly important. Changes in primary motor cortical excitability were studied using paired-pulse transcranial magnetic stimulation (p-TMS). The paired pulses were applied at interstimulus intervals (ISI) of 2 ms and 15 ms while motor evoked potentials (MEP) were recorded in the biceps brachii (Bic), the abductor pollicis brevis (APB) and the tibialis anterior (TA) muscles. All patients underwent two examinations in first four months after SCI with month interval. Ten patients underwent third examination 2-3 years after injury.

The study revealed a significant decrease in cortical excitability in the first weeks after SCI concerning the representation of both affected muscles and spared muscles rostral to the lesion. In motor-incompletely injured patients, but not in the motor-completely injured, the initial cortical inhibition of affected muscles was temporarily reduced 2-3 months after injury. The degree of inhibition in cortical areas representing the spared muscles was smaller in patients with plegic TA compared to patients with paretic TA. Surprisingly, motor-cortical inhibition was observed not only at ISI 2 ms but also at ISI 15 ms. The inhibition persisted in patients who returned for a follow-up measurement 2-3 years later.

Our results provide more insight into the pathophysiology of SCI in the light of new developing therapies, such as repetitive TMS of the brain cortex.

8 KLÍČOVÁ SLOVA

Poranění míchy, transkraniální magnetická stimulace, intrakortikální inhibice, kortikospinální dráha.

9 KEYWORDS

Spinal Cord Injury, Transcranial Magnetic Stimulation, Intracortical Inhibition, Corticospinal Pathway.

10 SEZNAM ZKRATEK

AIS – ASIA impairment scale

AMT – aktivní motorický práh

ANOVA – analysis of variance

APB – musculus abductor pollicis brevis

ARAT – action research arm test

ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení

ASIA – american spinal injury association

Bic – musculus biceps brachii

BNDF – brain-derived neurotrophic factor

CNS – centrální nervová soustava

CPG – central pattern generator

CS – podmiňovací stimulus

ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

DMO – dětská mozková obrna

EEG – elektroencefalograf

EMG – elektromyograf

EMSCI – european multicenter study of spinal cord injury

EPT – electrical perceptual test

fMRI – funkční magnetická rezonance

FN – fakultní nemocnice

HK – horní končetina

ICF – intrakortikální facilitace

ISI – interstimulační interval

ISNCSCI – international standards for neurological classification of spinal cord injury

LTD – long-term depression

LTP – long-term potentiation

MEP – motorický evokovaný potenciál

MVC – maximální volní kontrakce

NGF – nerve growth factor

NOGO – neurite outgrowth inhibitory protein

PET – pozitronová emisní tomografie

PNF – proprioceptivní neuromuskulární facilitace

RMT – klidový motorický práh

S.E.T. – sling exercise therapy

SICI – intrakortikální inhibice

SP – perioda útlumu

SPECT – jednofotonová emisní tomografie

TA – musculus tibialis anterior

TMS – transkraniální magnetická stimulace

TS – testovací stimulus

11 LITERATURA

1. Akiyama Y, Radtke C, Honmou O, Kocsis JD. Remyelination of the spinal cord following intravenous delivery of bone marrow cells. *Glia* 2002; 39(3): 229–236.
2. Aldini J. Essai théorique et expérimental sur le galvanisme, avec une série d'expériences faites devant des commissaires de l'Institut national de France, et en divers amphithéâtres anatomiques de Londres. Paris: Fournier Fils 1804.
3. Amassian VE, Cracco RQ. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery* 1987; 20: 148–155.
4. Ambler Z, Bednařík J, Růžička E et al. *Klinická neurologie - část obecná*. Praha: Triton 2008.
5. Bareš M, Kaňovský P, Dufek J (eds.). *Transkraniální magnetická stimulace*. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů 2003.
6. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437): 1106–1107.
7. Belci M, Catley M, Husain M, Frankel HL, Davey NJ. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients. *Spinal cord* 2004; 42(7): 417–419.
8. Bennett DJ, Sanelli L, Cooke CL, Harvey PJ, Gorassini MA. Spastic long-lasting reflexes in the awake rat after sacral spinal cord injury. *J Neurophysiol* 2004; 91(5): 2247–2258.
9. Benwell NM, Mastaglia FL, Thickbroom GW. Paired-pulse rTMS at trans-synaptic intervals increases corticomotor excitability and reduces the rate of force loss during a fatiguing exercise of the hand. *Exp Brain Res* 2006; 175(4): 626–632.
10. Benwell NM, Mastaglia FL, Thickbroom GW. Differential changes in long-interval intracortical inhibition and silent period duration during fatiguing hand exercise. *Exp Brain Res* 2007; 179(2): 255–262.
11. Bickford RG, Fremming BD. Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. In: *Digest of the 6th Internat. Conf. Medical Electronics and Biological Engineering* 1965: 112.
12. Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery* 1987; 20(1): 110–116.
13. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. The action of brief polarizing currents on

- the cerebral cortex of the rat during current flow and in the production of long-lasting after effects *J Physiol* 1964; 172(3): 369–382.
14. Bobath B. Adult hemiplegia. Evaluation and treatment. London: Heinemann 1990.
 15. Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, et al. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *Nature* 2002; 416: 636–640.
 16. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Pascual Leone A, Jabir FK, Wall RT, Hallett M. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1302–1306.
 17. Brouwer B, Bugaresti J, Ashby P. Changes in corticospinal facilitation of lower limb spinal motor neurons after spinal cord lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(1): 20–24.
 18. Brouwer B, Hopkins-Rosseel DH. Motor cortical mapping of proximal upper extremity muscles following spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997; 35(4): 205–212.
 19. Bruehlmeier M, Dietz V, Leenders KL, Roelcke U, Missimer J, Curt A. How does the human brain deal with a spinal cord injury? *Eur J Neurosci* 1998; 10(12): 3918–3922.
 20. Byrne JA, Calford MB. Short-term expansion of receptive fields in rat primary somatosensory cortex after hindpaw digit denervation. *Brain Res* 1991; 565: 218–224.
 21. Calancie B, Broton JG, Klose KJ, Traad M, Difini J, Ayyar DR. Evidence that alterations in presynaptic inhibition contribute to segmental hypo- and hyperexcitability after spinal cord injury in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89(3): 177–186.
 22. Calford MB, Tweedale R. Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature* 1998; 332: 446–448.
 23. Cameron AA, Smith GM, Randall DC, Brown DR, Rabchevsky AG. Genetic manipulation of intraspinal plasticity after spinal cord injury alters the severity of autonomic dysreflexia. *J Neurosci* 2006; 26: 2923–2932.
 24. Cermik TF, Tuna H, Kaya M, Tuna F, Gültekin A, Yiğitbaşı ON, Alavi A. Assessment of regional blood flow in cerebral motor and sensory areas in patients with spinal cord injury. *Brain Res* 2006; 1109(1): 54–59.
 25. Clarke CE, Modarres-Sadeghi H, Twomey JA, Burt AA. Prognostic value of cortical magnetic stimulation in spinal cord injury. *Paraplegia* 1994; 32(8): 554–560.

26. Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M. Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain* 1991; 114: 615–627.
27. Cramer SC, Lastra L, Lacourse MG, Cohen MJ. Brain motor system function after chronic, complete spinal cord injury. *Brain* 2005; 128(12): 2941–2950.
28. Curt A, Alkadhi H, Crelner GR, Boendermaker SH, Hepp-Reymond MC, Kollias SS. Changes of non-affected upper limb cortical representation in paraplegic patients as assessed by fMRI. *Brain* 2002; 125(Pt 11): 2567–2578.
29. Curt A, Van Hedel HJ, Klaus D, Dietz V; EM-SCI Study Group. Recovery from a spinal cord injury: significance of compensation, neural plasticity, and repair. *J Neurotrauma* 2008; 25(6): 677–685.
30. Curinga GM, Snow DM, Mashburn C, et al. Mammalian produced chondroitinase AC mitigates axon inhibition by chondroitin sulfate proteoglycans. *J Neurochem* 2007; 102: 275–288.
31. d'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C R Soc Biol* 1896; 3: 450–457.
32. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 2002; 543(Pt 1): 317–326.
33. Davey NJ, Smith HC, Savic G, Maskill DW, Ellaway PH, Frankel HL. Comparison of input-output patterns in the corticospinal system of normal subjects and incomplete spinal cord injured patients. *Exp Brain Res* 1999; 127(4): 382–390.
34. Davey NJ, Smith HC, Wells E, Maskill DW, Savic G, Ellaway PH, Frankel HL. Responses of thenar muscles to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in incomplete spinal cord injury patients. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998; 65: 80–87.
35. Dietz V. Body weight supported gait training: From laboratory to clinical setting. *Brain Res Bull* 2009; 78(1): 1–6.
36. Dubé JA, Mercier C. Effect of pain and pain expectation on primary motor cortex excitability. *Clin Neurophysiol* 2011; 122(11): 231–239.
37. Duggal N, Rabin D, Bartha R, Barry RL, Gati JS, Kowalczyk I, Fink M. Brain reorganization in patients with spinal cord compression evaluated using fMRI. *Neurology* 2010; 74(13): 1048–1054.
38. Duchenne BA. De L'electrisation localisee et de son application a la physiologie, a la pathologie et a la therapeutique. Paris: Bailliere 1855.

39. Duysens J, Van de Crommert HW. Neural control of locomotion; The central pattern generator from cats to humans. *Gait Posture* 1998; 7(3): 131–141.
40. Edgerton VR, Tillakaratne NJ, Bigbee AJ, de Leon RD, Roy RR. Plasticity of the spinal neural circuitry after injury. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 145–167.
41. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 37: 482–484.
42. Florence SL, Jain N, Pospichal MW, Beck PD, Sly DL, Kaas JH. Central reorganization of sensory pathways following peripheral nerve regeneration in fetal monkeys. *Nature* 1996; 381: 69–71.
43. Fouad K, Pedersen V, Schwab ME, Brösamle C. Cervical sprouting of corticospinal fibers after thoracic spinal cord injury accompanies shifts in evoked motor responses. *Curr Biol* 2001; 11(22): 1766–1770.
44. Freund P, Schmidlin E, Wannier T, et al. Nogo-A-specific antibody treatment enhances sprouting and functional recovery after cervical lesion in adult primates. *Nat Med* 2006; 12: 790–792.
45. Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81(4): 257–262.
46. Gamboa OL, Antal A, Laczó B, Moliadze V, Nitsche MA, Paulus W. Impact of repetitive theta burst stimulation on motor cortex excitability. *Brain Stimul* 2011; 4: 145–151.
47. García-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Capllonch I, Ibarra O, Crespi M, Micó J, Lafau O, Lafuente L. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Disord* 2001; 64(2-3): 271–275.
48. Garry MI, Thomson RH. The effect of test TMS intensity on short-interval intracortical inhibition in different excitability states. *Exp Brain Res* 2009; 193(2): 267–274.
49. George M, Wassermann EM, Williams W, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1996; 8(2): 172–180.
50. Gianutsos J, Eberstein A, Ma D, Holland T, Goodgold J. A noninvasive technique to assess completeness of spinal cord lesions in humans. *Exp Neurol* 1987; 98(1): 34–40.

51. Gorassini MA, Knash ME, Harvey PJ, Bennett DJ, Yang JF. Role of motoneurons in the generation of muscle spasms after spinal cord injury. *Brain* 2004; 127(Pt 10): 2247–2258.
52. Green JB, Sora E, Bialy Y, Ricamato A, Thatcher RW. Cortical motor reorganization after paraplegia: an EEG study. *Neurology* 1999; 53(4): 736–743.
53. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, Wassermann EM, Post RM, Murphy DL. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997; 154(6): 867–869.
54. Hagg T, Oudega M. Degenerative and spontaneous regenerative processes after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2006; 23(3-4): 264–280.
55. Hanajima R, Furubayashi T, Iwata NK, Shiio Y, Okabe S, Kanazawa I, Ugawa Y. Further evidence to support different mechanisms underlying intracortical inhibition of the motor cortex. *Exp Brain Res* 2003; 151(4): 427–434.
56. Hiebert GW, Khodarahmi K, McGraw J, Steeves JD, Tetzlaff W. Brain-derived neurotrophic factor applied to the motor cortex promotes sprouting of corticospinal fibers but not regeneration into a peripheral nerve transplant. *J Neurosci Res* 2002; 69: 160–168.
57. Hiersemenzel LP, Curt A, Dietz V. From spinal shock to spasticity: neuronal adaptations to a spinal cord injury. *Neurology* 2000; 54(8): 1574–1582.
58. Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000; 355(9209): 1073–1075.
59. Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul* 2010; 3(2): 95–118.
60. Chang CW, Lien IN. Estimate of motor conduction in human spinal cord: slowed conduction in spinal cord injury. *Muscle Nerve* 1991; 14: 990–996.
61. Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, Mills K, Rösler KM, Triggs WJ, Ugawa Y, Ziemann. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(3): 504–532.
62. Ikeda A, Ohara S, Matsumoto R, Kunieda T, Nagamine T, Miyamoto S, Kohara N, Taki W, Hashimoto N, Shibasaki H. Role of primary sensorimotor cortices in generating inhibitory motor response in humans. *Brain* 2000; 123(Pt 8): 1710–1721.

63. Ilić TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol* 2002; 545: 153–167.
64. Jech R. Technické parametry transkraniální magnetické stimulace. In: Bareš M, Kaňovský P, Dufek J (eds.). *Transkraniální magnetická stimulace*. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů 2003: 41–52.
65. Jendelova P, Herynek V, Urdzikova L, Glogarova K, Kroupova J, Andersson B, Bryja V, Burian M, Hajek M, Sykova E. Magnetic resonance tracking of transplanted bone marrow and embryonic stem cells labeled by iron oxide nanoparticles in rat brain and spinal cord. *J Neurosci Res* 2004; 76(2): 232–243.
66. Jurkiewicz MT, Mikulis DJ, Fehlings MG, Verrier MC. Sensorimotor cortical activation in patients with cervical spinal cord injury with persisting paralysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24(2): 136–140.
67. Jurkiewicz MT, Mikulis DJ, McIlroy WE, Fehlings MG, Verrier MC. Sensorimotor cortical plasticity during recovery following spinal cord injury: a longitudinal fMRI study. *Neurorehabil Neural Repair* 2007; 21(6): 527–538.
68. Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90(10): 1766–1771.
69. Kern H, McKay WB, Dimitrijevic MM, Dimitrijevic MR. Motor control in the human spinal cord and the repair of cord function. *Curr Pharm Des* 2005; 11(11): 1429–1439.
70. Kew JJ, Ridding MC, Rothwell JC, Passingham RE, Leigh PN, Sooriakumaran S, Frackowiak RS, Brooks DJ. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J. Neurophysiol* 1994; 72: 2517–2524.
71. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(6): 833–838.
72. Kimiskidis VK. Transcranial magnetic stimulation for drug-resistant epilepsies: rationale and clinical experience. *Eur Neurol* 2010; 63(4): 205–210.
73. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003; 2(3): 145–156.

74. Kokotilo KJ, Eng JJ, Curt A. Reorganization and preservation of motor control of the brain in spinal cord injury: a systematic review. *J Neurotrauma* 2009; 26: 2113–2126.
75. Kolar P, Kobesova A. Postural - locomotion function in the diagnosis and treatment of movement disorders. *Clinical Chiropractic* 2010; 13: 58–68.
76. Krause P, Szecsi J, Straube A. Letter to the Editor Concerning the article by Lotze et al., 2006: Combination of TMS and fMRI reveals a specific pattern of reorganization in M1 in patients after complete spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 611–612.
77. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471: 501–519.
78. Kumru H, Murillo N, Samso JV, Valls-Sole J, Edwards D, Pelayo R, Valero-Cabre A, Tormos JM, Pascual-Leone A. Reduction of spasticity with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24(5): 435–441.
79. Kuppaswamy A, Balasubramaniam AV, Maksimovic R, Mathias CJ, Gall A, Craggs MD, Ellaway PH. Action of 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory, motor and autonomic function in human spinal cord injury. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 2452–2461.
80. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008; 53(9): 621–631.
81. Laubis-Herrmann U, Dichgans J, Bilow H, Topka H. Motor reorganization after spinal cord injury: evidence of adaptive changes in remote muscles, *Restor Neurol Neurosci* 2000; 17: 175–181.
82. Levy WJ Jr, Amassian VE, Traad M, Cadwell J. Focal magnetic coil stimulation reveals motor cortical system reorganized in humans after traumatic quadriplegia. *Brain Res* 1990; 510(1): 130–134.
83. Levy WJ, McCaffrey M, Hagichi S. Motor evoked potential as a predictor of recovery in chronic spinal cord injury. *Neurosurgery* 1987; 20(1): 138–142.
84. Little JW, Ditunno JF Jr, Stiens SA, Harris RM. Incomplete spinal cord injury: neuronal mechanisms of motor recovery and hyperreflexia. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80(5): 587–599.
85. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, et al. Double-blind controlled investigation of

- transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156(6): 946–948.
86. Lotze M, Laubis-Herrmann U, Topka H. Combination of TMS and fMRI reveals a specific pattern of reorganization in M1 in patients after complete spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci* 2006; 24(2): 97–107.
 87. Machida M, Yamada T, Krain L, et al. Magnetic stimulation: examination of motor function in patients with cervical spine or cord lesion. *J Spinal Disord* 1991; 4: 123–130.
 88. Mailis A, Ashby P. Alterations in group Ia projections to motoneurons following spinal lesions in humans. *J Neurophysiol* 1990; 64(2): 637–647.
 89. Mano Y, Nakamuro T, Tamura R, Takayanagi T, Kawanishi K, Tamai S, Mayer RF. Central motor reorganization after anastomosis of the musculocutaneous and intercostal nerves following cervical root avulsion. *Ann Neurol* 1995; 38: 15–20.
 90. Marino RJ, Barros T, Biering-Sorensen F, Burns SP, Donovan WH, Graves DE, Haak M, Hudson LM, Priebe MM. International standards for neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2003; 26(1): 50–56.
 91. McKay WB, Lee DC, Lim HK, Holmes SA, Sherwood AM. Neurophysiological examination of the corticospinal system and voluntary motor control in motor-incomplete human spinal cord injury. *Exp Brain Res* 2005; 163(3): 379–387.
 92. Mikulis DJ, Jurkiewicz MT, McIlroy WE, et al. Adaptation in the motor cortex following cervical spinal cord injury. *Neurology* 2002; 58: 794–801.
 93. Modugno N, Currá A, Gilio F, Lorenzano C, Bagnato S, Berardelli A. Transcranial Magnetic Stimulation in Movement Disorders. In: Hallett M, Chokroverty S (eds). *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology* (2nd edition). Philadelphia: Elsevier 2005: 181-195.
 94. Mohr P, Rodrigues M, Novak T et al. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie* 2006; 10(1): 4–12.
 95. Mori F, Koch G, Foti C, Bernardi G, Centonze D. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of spasticity. *Prog Brain Res* 2009; 175: 429–439.
 96. Moser DJ, Jorge RE, Manes F, et al. Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002; 58(8): 1288–1290.
 97. Nardone R, Golaszewski S, Bergmann J, Venturi A, Prünster I, Bratti A, Ladurner G, Tezzon F. Motor cortex excitability changes following a lesion in the posterior

- columns of the cervical spinal cord. *Neurosci Lett* 2008; 434(1): 119–123.
98. Onifer SM, Smith GM, Fouad K. Plasticity after spinal cord injury: relevance to recovery and approaches to facilitate it. *Neurotherapeutics* 2011; 8(2): 283–293.
 99. Ozturk V, Cakmur R, Donmez B, Yener GG, Kursad F, Idiman F. Comparison of cortical excitability in chronic migraine (transformed migraine) and migraine without aura. A transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol* 2002; 249(9): 1268–1271.
 100. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348(9022): 233–237.
 101. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, et al. Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1994; 44(5): 884–891.
 102. Pascual-Leone A, Wagner T. A Brief Summary of the History of Noninvasive Brain Stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; 9: 527–565.
 103. Pearson KG. Could enhanced reflex function contribute to improving locomotion after spinal cord repair? *J Physiol* 2001; 533(Pt 1): 75–81.
 104. Peurala SH, Müller-Dahlhaus JF, Arai N, Ziemann U. Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clin Neurophysiol* 2008; 119(10): 2291–2297.
 105. Polson MJR, Barker AT and Freeston IL. Stimulation of nerve trunks with timevarying magnetic fields. *Med Biol Eng Comput* 1982; 20: 243–244.
 106. Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 1991; 252: 1857–1860.
 107. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophys* 1965; 28: 166–185.
 108. Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59(5): 493–498.
 109. Roelcke U, Curt A, Otte A, Missimer J, Maguire RP, Dietz V, Leenders KL. Influence of spinal cord injury on cerebral sensorimotor systems: a PET study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(1): 61–65.

110. Romero MI, Rangappa N, Li L, Lightfoot E, Garry MG, Smith GM. Extensive sprouting of sensory afferents and hyperalgesia induced by conditional expression of nerve growth factor in the adult spinal cord. *J Neurosci* 2000; 20: 4435–4445.
111. Roy FD, Roy FD, Zewdie ET, Gorassini MA. Short-interval intracortical inhibition with incomplete spinal cord injury. *Clin Neurophysiol* 2011; 122(7): 1387–1395.
112. Sabbah P, de SS, Leveque C, Gay S, Pfefer F, Nioche C, Sarrazin JL, Barouti H, Tadie M, Cordoliani YS. Sensorimotor cortical activity in patients with complete spinal cord injury: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurotrauma* 2002; 19(1): 53–60.
113. Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 2001; 530(Pt 2): 307–317.
114. Saturno E, Bonato C, Miniussi C, Lazzaro V, Callea L. Motor cortex changes in spinal cord injury: a TMS study. *Neurol Res* 2008; 30(10): 1084–1085.
115. Säisänen L, Julkunen P, Niskanen E, Hukkanen T, Mervaala E, Karhu J, Könönen M. Short- and intermediate-interval cortical inhibition and facilitation assessed by navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 2011; 195(2): 241–248.
116. Sedláčková S, Rektorová I. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a možnosti jejího potenciálního terapeutického využití u extrapyramidových onemocnění. *Neurol prax* 2005; 6(5): 266–268.
117. Shimizu T, Hino T, Komori T, Hirai S. Loss of the muscle silent period evoked by transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patients with cervical cord lesions. *Neurosci Lett* 2000; 286(3): 199–202.
118. Smith HC, Savic G, Frankel HL, Jamous MA, Ellaway PH, Maskill DW, Davey NJ. Neurological assessment and corticospinal function studied over time following incomplete spinal cord injury. *Spinal Cord* 2000; 38: 292–300.
119. Streletz LJ, Belevich JK, Jones SM, Bhushan A, Shah SH, Herbison GJ. Transcranial magnetic stimulation: cortical motor maps in acute spinal cord injury. *Brain Topogr* 1995; 7: 245–250.
120. Sykova E, Homola A, Mazanec R, Lachmann H, Konradova SL, Kobylka P, Padr R, Neuwirth J, Komrska V, Vavra V, Stulik J, Bojar M. Autologous bone marrow transplantation in patients with subacute and chronic spinal cord injury. *Cell Transplant* 2006; 15(8-9): 675–687.

121. Thomas SL, Gorassini MA. Increases in corticospinal tract function by treadmill training after incomplete spinal cord injury. *J Neurophysiol* 2005; 94(4): 2844–2855.
122. Thompson SP. A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proc R Soc (Biol)* 1910; 82: 396–398.
123. Topka H, Cohen LG, Cole RA, Hallett M. Reorganization of corticospinal pathways following spinal cord injury. *Neurology* 1991; 41(8): 1276–1283.
124. Turner JA, Lee JS, Martinez O, Medlin AL, Schandler SL, Cohen MJ. Somatotopy of the motor cortex after long-term spinal cord injury or amputation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2001; 9(2): 154–160.
125. Turner JA, Lee JS, Schandler SL, Cohen MJ. An fMRI investigation of hand representation in paraplegic humans. *Neurorehabil Neural Repair* 2003; 17(1): 37–47.
126. Ustohal L. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy. Disertační práce. Brno: LF MÚ 2010.
127. Valle AC, Dionisio K, Pitskel NB, Pascual-Leone A, Orsati F, Ferreira MJ, Boggio PS, Lima MC, Rigonatti SP, Fregni F. Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49(7): 534–538.
128. Vojta V, Peters A. *Das Vojta-Prinzip*. Berlin Heidelberg New York: Springer 1992.
129. Wagle-Shukla A, Angel MJ, Zadikoff C, Enjati M, Gunraj C, Lang AE, Chen R. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Neurology* 2007; 68(9): 704–705.
130. Wagle-Shukla A, Ni Z, Gunraj CA, Bahl N, Chen R. Effects of short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation on short interval intracortical facilitation in human primary motor cortex. *J Physiol* 2009; 587(Pt 23): 5665–5678.
131. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage* 2007; 35(3): 1113–1124.
132. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroenceph Clin Neurophys* 1998; 108(1): 1–16.

133. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2004; 132(1): 69–79.
134. Wilson P, Kitchener PD. Plasticity of cutaneous primary afferent projections to the spinal dorsal horn. *Prog Neurobiol* 1996; 48(2): 105–129.
135. Wirth B, Van Hedel HJ, Curt A. Changes in corticospinal function and ankle motor control during recovery from incomplete spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2008; 25: 467–478.
136. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288(5472): 1765–1769.
137. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996; 496(Pt 3): 873–881.
138. Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105(6): 430–437.
139. Zörner B, Schwab ME. Anti-Nogo on the go: from animal models to a clinical trial. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1198: E22–E34.
140. Zurita M, Vaquero J. Functional recovery in chronic paraplegia after bone marrow stromal cells transplantation. *Neuroreport* 2004; 15(7): 1105–1108.
141. Zurita M, Vaquero J, Bonilla C, Santos M, De Haro J, Oya S, Aguayo C. Functional recovery of chronic paraplegic pigs after autologous transplantation of bone marrow stromal cells. *Transplantation* 2008; 86(6): 845–853.

12 PŘÍLOHY

Jméno pacienta _____

Jméno vyšetřujícího _____ Datum/čas vyš. _____

ASIA MEZINÁRODNÍ STANDARDY PRO NEUROLOGICKOU KLASIFIKACI MÍŠNÍHO PORANĚNÍ
AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION

MOTORIKA KLÍČOVÉ SVALY (škrtováni je na zadní straně)

	P	L
C5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Flexory lokte
Extenzory zápěstí
Extenzory lokte
Flexory prstů (distální falanga prostředního)
Abduktoři prstů (malič)

HORNÍ KONČETINA CELKEM (25) + ☐ = ☐ (50)

LEHKÝ PÍCHNUTÍ DOTYK ŠPENDLIKEM

	P	L	P	L
C2				
C3				
C4				
C5				
C6				
C7				
C8				
T1				
T2				
T3				
T4				
T5				
T6				
T7				
T8				
T9				
T10				
T11				
T12				
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
S1				
S2				
S3				
S4-5				

CITLIVOST KLÍČOVÉ BODY

0 = chybí
1 = zraněný
2 = bolestivý
NT = neřešitelný

NEUROLOGICKÁ ÚROVEŇ CELKEM (25) + ☐ = ☐ (50)

NEUROLOGICKÁ ÚROVEŇ CELKEM (56) + ☐ = ☐ (112)

SKÓRE PÍCHNUTÍ ŠPENDLIKEM (max. 112)

SKÓRE LEHKÉHO DOTYKU (max. 112)

HLUBOKÝ ANÁLNÍ TLAK (ano/ne)

NEUROLOGICKÁ CITLIVOST P ☐ L ☐

NEUROLOGICKÁ ÚROVEŇ P ☐ L ☐

KOMPLETNÍ NEBO NEKOMPLETNÍ? ZÓNA ČÁSTEČNÉHO ZACHOVÁNÍ FUNKCE P ☐ L ☐

ROZSAH MÍŠNÍ LÉZE (AIS) P ☐ L ☐

CITLIVOST MOTORIKA P ☐ L ☐

REVISION REV 04/11

Tento formulář může být volně kopírován, ale neměl by být měněn bez povolení American Spinal Injury Association

Příloha 1. ASIA klasifikace (ISNCSCI) – 1. část

Stupně svalové síly

- 0 = úplná ztráta hybnosti
- 1 = palpovatelná nebo viditelná kontrakce
- 2 = aktivní pohyb v plném rozsahu s vyložením gravitace
- 3 = aktivní pohyb v plném rozsahu proti gravitaci
- 4 = aktivní pohyb v plném rozsahu proti gravitaci a mírnému odporu ve specifické poloze svalu.
- 5 = (normální) aktivní pohyb v plném rozsahu proti gravitaci a plnému odporu, ve specifické poloze svalu, jaký bychom očekávali u zdravého jedince.
- 5* = (normální) aktivní pohyb v plném rozsahu proti gravitaci a dostatečnému odporu, který by byl považován za normální, pokud by nebyly přítomny zjištěné negativní faktory (t.j. bolest, slabost z inaktivit).
- NT = netestovatelný (t.j. z důvodů imobilizace, velké bolesti, kvůli které nemůže být pacient hodnocen, amputace končetiny nebo kontraktura, která způsobí omezení více než 50% rozsahu pohybu).

Rozsah míšní léze (AIS)

- ☐ **A = kompletní.** Žádná zachovaná senzitivní ani motorická funkce v sakrálních segmentech S4-S5.
 - ☐ **B = senzitivně nekompletní.** Zachovaná senzitivní, ale nikoliv motorická funkce pod neurologickou úrovní včetně sakrálních segmentů S4-S5 (lehký dotyk, plněnní špendlíkem v S4-S5 nebo hluboký anální tlak) a žádná motorická funkce není přítomná ve více než třech úrovních pod motorickou úrovní na žádné straně těla.
 - ☐ **C = motoricky nekompletní.** Motorická funkce je zachována pod neurologickou úrovní léze** a více než polovina klíčových svalů pod neurologickou úrovní léze má stupně svalové síly menší než 3 (simpně 0-2).
 - ☐ **D = motoricky nekompletní.** Motorická funkce je zachována pod neurologickou úrovní léze** a nejméně polovina klíčových svalů pod neurologickou úrovní léze má stupně svalové síly 3 a více.
 - ☐ **E = normální.** Jestliže citlivost a motorická funkce testovaná podle ISNCSCI je označena jako normální ve všech segmentech a pacient měl plovodné deficit, poté je AIS E. Ten kdo neměl míšni poranění, nebude podle AIS hodnocen.
- ** Aby byl jedinec označen stupněm C nebo D, tj. motoricky nekompletní stav, musí mít buď (1) volní kontrakci análního svěčce nebo (2) zachovanou citlivost v sakrálních segmentech s následným motorické funkce ve více než třech úrovních pod motorickou úrovní pro danou stranu těla. Standardy dále dovolují při určování motoricky nekompletního stavu (AIS B proti C) hodnocení funkce některých svalů více než tři úrovně pod motorickou úrovní.
- Poznamka: Při hodnocení rozsahu zachování motorické funkce pod úrovní je pro rozlišení mezi AIS B a C používána **motorická úroveň** na každé straně, kdežto k rozlišení mezi AIS C a D (zařazením na poměrní klíčových svalů obdobnoucími stupni svalové síly 3 nebo vyšším) je používána **neurologická úroveň léze**.

Kroky v klasifikaci

K určení klasifikace jedinců s poraněním míchy je doporučen následující postup.

1. Určíte senzitivní úroveň pro pravou i levou stranu.
2. Určíte motorickou úroveň pro pravou i levou stranu.
Poznamka: v oblastech, kde není myslitelné pro testování, je předpokládána stepná motorická úroveň jako senzitivní, jestliže testování motorické funkce nad touto úrovní je také normální.
3. Určíte neurologickou úroveň léze.
Je to nejnižší segment s normální motorickou a senzitivní funkcí na obou stranách, a je nejvýšší ze senzitivních a motorických úrovní určených v krocích 1 a 2.
4. Určíte, zda je poranění kompletní nebo nekompletní (dýchá nebo je zachována funkce v sakrálních segmentech).
Jestliže volní anální kontrakce = NE a citlivost v S4-S5 = 0 a hluboký anální tlak = NE, pak je poranění KOMPL.ETNÍ. Jinak je poranění nekompletní.
5. Určíte stupeň rozsahu míšní léze (AIS):
Je poranění kompletní? Jestliže ANO, AIS=A a zísčíte zónu částického zachování funkce (nejnižší dermatom nebo myotom na každé straně s jakoukoliv zachovanou funkcí)

Je poranění motoricky nekompletní? Jestliže NE, AIS=B

ANO ↓
(ANO = volní anální kontrakce nebo u senzitivně nekompletního pacienta zachována motorická funkce ve více než třech segmentech pod motorickou úrovní na dané straně)

Je nejméně polovina klíčových svalů pod neurologickou úrovní léze na stupni 3 a více?

NE ↓ **ANO** ↓

AIS=C **AIS=D**
Jestliže je senzitivní a motorická funkce ve všech segmentech normální, AIS=E.

Poznamka: AIS E je používáno v dlouhodobém sledování, kdy u jedince s dokumentovanou míšní lézí dojde k úpravě neurologického stavu. Jestliže není při úvodním testování nadezen žádný deficit, je jedinec neurologicky intaktní, AIS není aplikováno.